

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

553704

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月28日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092136 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 211/26, 211/52, 211/28, 211/70, 307/68, 295/12, 215/50, 213/60, 213/20, 409/06, 401/10, 333/28, A61K 31/451, 31/454, 31/44, 31/381, 31/341, 31/495, 31/496, 31/40, 31/4709, 31/4525, 31/453, 31/45, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/455, A61P 43/00, 29/00, 37/06, 37/08, 31/04, 31/18, 11/06, 13/12, 11/02, 1/16, 19/02, 1/04, 17/00, 25/00, 9/10, 11/00, 3/10, 35/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005504

(22) 国際出願日: 2004年4月16日 (16.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-114172 2003年4月18日 (18.04.2003) JP
特願2003-346384 2003年10月30日 (30.10.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 巾下 広
(HABASHITA,Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 西崎 稔 (NISHIZAKI,Minoru)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁
目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
林 一也 (HAYASHI,Kazuya) [JP/JP]; 〒913-0032 福

井県 坂井郡 三国町山岸テクノポート一丁目5番
2号 小野薬品工業株式会社 Fukui (JP). 柴山 史朗
(SHIBAYAMA,Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つ
くば市 和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人
形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

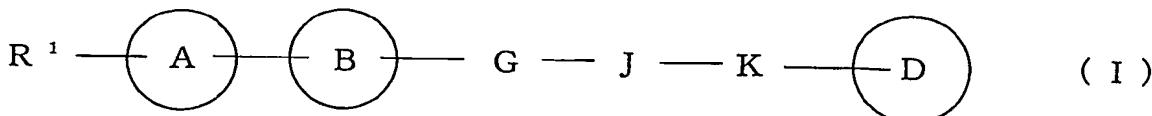
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイド」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物およびその用途



(57) Abstract: A drug composition comprising a compound of the general formula: (I) [wherein the characters are as defined in the description], or a salt or prodrug thereof. This compound is useful in the prevention and/or treatment of various inflammations, autoimmune disorders, allergosis and other immunologic diseases, inflammation-associated infections and HIV infection.

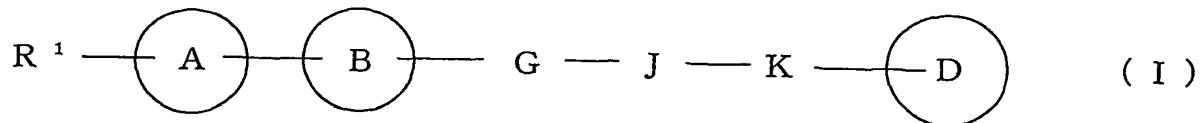
[締葉有]

WO 2004/092136 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



[式中、すべての記号は明細書に記載の通り。]

で示される化合物もしくはそれらの塩またはプロドラッグを含有して
なる医薬組成物に関する。

本発明化合物は、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免
疫疾患、炎症に関連した感染またはHIV感染の予防および／または
治療に有用である。

明細書

含窒素複素環化合物およびその用途

5 技術分野

本発明は、医薬として有用な、ケモカインレセプター（特に、CCR1および／またはCCR5）拮抗作用を有する含窒素複素環化合物、その製造方法およびその用途に関する。

10 背景技術

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わる15と考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。

20 従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM (aorta gonad mesonephros) 領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状25 細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。

抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンバ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髓より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。
5

ケモカインおよびその受容体であるケモカイン受容体は、このような種々の細胞の移動に深く関与している。

例えば、MIP3 β (macrophage inflammatory protein 3.)、SLC (secondary lymphoid tissue chemokine) とその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

15 MD C (macrophage - derived chemokine)、TARC (thymus and activation-regulated chemokine) とその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。

ラット劇症肝炎モデル (P. acnes + LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MD C抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

25 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への单球、マ

クロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの產生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。⁵ そして、ケモカイン受容体は、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、炎症に関連した感染、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、視神経炎、リウマチ性多発筋痛、ぶどう膜炎、¹⁰ 脈管炎、ヒト免疫不全ウィルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、変形性関節症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、アテローム性動脈硬化症等に関与していると考えられる。¹⁵

多発性硬化症や慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患では、炎症患部に浸潤するT細胞と組織に存在するマクロファージが相互作用することによって、過度の炎症、組織の損傷がおこり、さらには慢性的な病症へと進行すると考えられている。これらの細胞において、ケモカイン受容体の一つであるCCR1が発現していることが報告されている。また自己免疫疾患の各種動物モデルにおける結果から、CCR1の自己免疫疾患に対する関与が示唆されている。²⁰

例えば多発性硬化症のモデルであるマウスEAEモデルにおいて、CCR1のリガンドの一つであるMIP-1 α に対する抗体が中枢神経系への単球の浸潤を抑制すると同時に、初期および回帰性の麻痺症状の進行を抑制する²⁵ ことが報告された。この事実はT細胞介在性のこの疾患においてMIP-1 α が重要な役割を果たしていることを示唆している。さらにマウスEAEモ

5 デルにおいて、CCR1ノックアウトマウスは野生型マウスに比べて病状の発症率が有意に低下することが報告された。以上の結果から、マウスEAEモデルにおいてCCR1は発症ならびに病状の悪化に関与していると考えられている。このことはCCR1がヒトの疾患である多発性硬化症の発症ならびに病状の悪化に関与していることを示唆している。

自己免疫疾患の一つである慢性関節リウマチ患者に対する選択的CCR1拮抗薬の効果が報告されている。CCR1拮抗薬投与群において関節の腫張の抑制、QOLの改善等の臨床上の改善が確認された。

10 選択的CCR1拮抗薬であるBX471は、腎臓あるいは心臓の移植モデルにおいて拒絶反応を遅らせることが報告されている。

一方、ヒト免疫不全ウィルス（以下、HIVと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

20 現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与によるHIVの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

HIVは、免疫系の中核を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、25 T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。CD4分子は433個のアミノ酸残基か

らなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のラングルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。
5

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン(Fusin)という細胞膜蛋白が同定された(Science, 272, 872 (1996))。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1(Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。)の受容体(すなわち、CXCR4である。)であることが証明された。更に、インビトロ(in vitro)でSDF-1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された(Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛けかりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。
10
15

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVに結合し、そのウィルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害薬となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害薬として発見された低分子化合物が、実はCXCR4の拮抗薬であることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

一方、CCR5拮抗薬としては、ビビペリジン誘導体が数多く知られている(例えば、WO01/77101号、WO02/81449号)。また、1-(4-ピリジニル)ピペラジン誘導体も数多く知られている(例えば、WO00/66558号、
20

WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO02/79157 号)。さらに、トリアザスピロ
[5. 5] ウンデカン誘導体も知られている(例えば、WO01/40227 号、
WO02/74770 号)。

CCR 1 拮抗薬としては、ピペラジン誘導体が知られている(例えば、
5 WO02/36581 号、WO03/35627 号)。

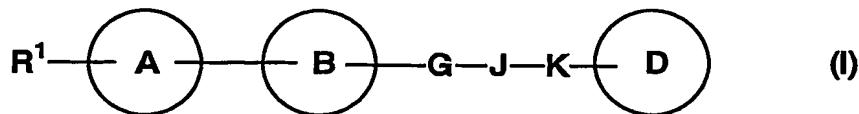
発明の開示

本発明の課題は、後天性免疫不全症候群、HIV 感染、臓器移植拒絶反応、
多発性硬化症、関節リウマチ等の予防および/または治療剤は、医薬品とし
10 て有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な CCR 1 および/または CCR
5 拮抗薬の開発することにある。

本発明者らは、CCR 1 および/または CCR 5 に対して拮抗する化合物
を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式 (I) で示される本発明化合物
が、目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

15 すなわち、本発明は、

[1] 一般式 (I)



[式中、R¹は置換基を有していてよい脂肪族炭化水素基を表わし、
環AはR¹以外の置換基をさらに有していてよい少なくとも1個の窒素原
20 子を有する環状基を表わし、

環Bは置換基を有していてよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、
Gは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、
Jは置換基を有していてよい水素結合受容基を含有するスペーサーを表わ
し、

Kは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、
 環DはJの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有してもよい環状基を表わす。】

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[2] J中の水素結合受容基が、カルボニル基、チオカルボニル基、イミノ基、スルホニル基またはスルフィニル基である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[3] Jが、-CO-、-CONR²-、-NR²CO-、-OCO-、-C¹⁰OO-、-CS-、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、-CS-O-、-SO₂-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂-O-、-S(O)-、-S(O)NR²-、-NR²S(O)-、-O-S(O)-、-S(O)-O-、または-C(=NR³)-

[基中、R²は、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わし、R³は水素原子、シアノ基、保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。】

である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[4] Jが、-N(COR⁴)-、-N(CONHR⁵)-、-N(COOR⁶)-、または-N(SO₂R⁷)-

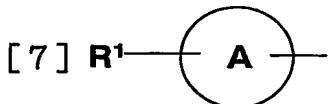
[基中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表わす。】

である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

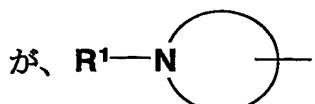
*[5] 環Dの環状基が、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15

の单環、二環、または三環式芳香族炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の单環、二環、または三環式芳香族複素環である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、または5それらのプロドラッグ；

〔6〕環Dの環状基が、C3～15の单環、二環、または三環式芳香族炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の单環、二環、または三環式芳香族複素環である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、または10それらのプロドラッグ；

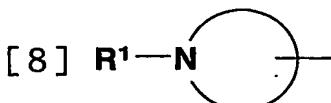


〔式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。〕



〔式中、N は、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子15を有する環状基を表わし、R¹は前記1と同じ意味を表わす。〕

である前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

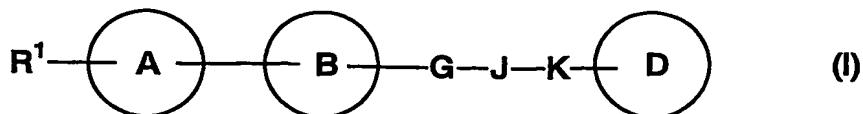


〔式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。〕

20 が、さらに置換基を有していてもよいピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、1,4-ジアゼパン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、または8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環である前記7記載の化合物、その塩、

そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[9] 一般式 (I)



[式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、

5 環AはR¹以外の置換基をさらに有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を有する環状基を表わし、

環Bは置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、

Gは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

Jは置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサーを表わし、
10 Kは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

環DはJの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそ

15 れらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

[10] ケモカインレセプター拮抗剤である前記9記載の組成物；

[11] ケモカインレセプターがCCR1である前記10記載の組成物；

[12] ケモカインレセプターがCCR5である前記10記載の組成物；

[13] ヒト免疫不全ウィルス感染症、後天性免疫不全症候群および／また

20 は移植臓器拒絶反応の予防および／または治療剤である前記10記載の組成物；

[14] 多発性硬化症および／または関節炎の予防および／または治療剤である前記10記載の組成物；

[15] 前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、

またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるケモカインレセプターに起因する疾患の予防および／または治療方法；

〔16〕ケモカインレセプターに起因する疾患の予防および／または治療剤
5 を製造するための前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；

〔17〕前記1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、
10 フュージョン阻害薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、ケモカイン阻害薬、ステロイド薬、インターフェロン、免疫抑制薬、アルドース還元酵素阻害薬、
15 カンナビノイド-2受容体刺激薬、副腎皮質刺激ホルモン、メタロプロテイナーゼ阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、
T細胞阻害薬、TNF α 阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、
20 IL-1阻害薬およびNF- κ B阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬；および

〔18〕それらの製造方法等に関する。

一般式(I)中、R¹によって表わされる「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状の炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基」が挙げられる。

「直鎖状または分枝状のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペニチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状C1～10アルキル基等が挙げられる。

「直鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状
5 または分枝状C₂～10アルケニル基等が挙げられる。

「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状
10 または分枝状C₂～10アルキニル基等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、(1) 置換されていてもよい環状基、(2) 保護されていてもよい水酸基、(3) 保護されていてもよいメルカプト基、(4) 置換されていてもよいアミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換してもよい。
15

この「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC₃～15の単環、二環、または三環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環等が挙げられる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロ pentadecan、シクロ penten、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロ pentadien、シクロヘキサジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペシタレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、
20
25

インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パ
ーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、
a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フル
オレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノ
5 ナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2.
2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [3.
1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [2.
2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン、アダマンタ
10 ン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。複素環としては、例えば、酸素原
子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一
部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環、または三環
式芳香族複素環等が挙げられる。複素環のうち、酸素原子、窒素原子および
硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二
環、または三環式芳香族複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、
15 トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジ
ン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チ
オフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チア
ゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキ
サジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、
20 チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、
インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソ
ベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノ
リン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノ
キサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾー
25 ル、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピ
ン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾ

チアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。複素環のうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～15員の単環、二環、または三環式芳香族複素環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒド

ロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーキドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーキドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーキドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーキドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーキドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーキドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーキドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーキドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーキドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーキドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーキドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーキドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーキドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーキドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーキドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーキドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、

テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーキドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーキドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーキドロジベンゾフラン、パーキドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

「置換されていてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば、

(a) 置換されていてもよいアルキル基、(b) 置換されていてもよいアルケニル基、(c) 置換されていてもよいアルキニル基、(d) 置換されていてもよい炭素環基、(e) 置換されていてもよい複素環基、(f) 保護されていてもよい水酸基、(g) 保護されていてもよいメルカプト基、(h) 置換されていてもよいアミノ基、(i) 置換されていてもよいカルバモイル基、(j) 置換されていてもよいスルフアモイル基、(k) カルボキシ基、(l) アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*−ブトキシカルボニル等のC 1−6 アルコキシカルボニル基等）、(m) スルホ基(−SO₃H)、(n) スルフィノ基、(o) ホスホノ基、(p) ニトロ基、(q) オキソ基、(r) チオキソ基、(s) シアノ基、(t) アミジノ基、(u) イミノ基、(v) −B(OH)₂基、(w) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(x) アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC 1～6 アルキルスルフィニル基等）、(y) アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のC 6～10 アリールスルフィニル基等）、(z) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～6 アルキルスルホニル基等）、(aa) アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10 アリールスルホニル基等）、(bb) アシル基（例えば、ホルミ

ル、アセチル、プロパノイル、ビバロイル等のC 1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC 6～10アリールカルボニル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分枝状のC 1～6アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジーC 1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C 1～6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 1～6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル基等の直鎖状または分枝状のC 2～6アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル基等の直鎖状または分枝状のC 2～6アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置

換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC 1～6アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C 2～6アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C 2～6アルキニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、メルカブト基、C 1～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジーC 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等）、ハロゲン原子（前記したものと同じ意味を表わす。）、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置

換のカルバモイル基、N-モノ-C 1～6アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-(t-ブチル)カルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル、等）、N, N-ジC 1～6アルキルカルバモイル（例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジペンチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等）等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C 1～6アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-(t-ブチル)スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル等）、N, N-ジC 1～6アルキルスルファモイル（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル、N, N-ジペンチルスルファモイル、N, N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等）等が挙げられる。

R¹基中の「置換基」としての「保護されていてもよい水酸基」、「保護されていてもよいメルカプト基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」または「保護基」としては、例えば、(i) 置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(ii) 置換されていてもよい炭素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iii) 置換されていてもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iv) アシリル基（例

えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のC1～6アルカノイル基またはそれらの異性体基等、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香族炭素環カルボニル等)等が挙げられる。

5 環Aによって表わされる「置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」における「少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」としては、例えば、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環、または三環式芳香族複素環等

10 が挙げられる。複素環のうち、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式芳香族複素環としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、

15 キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

20 複素環のうち、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄

原子から選択される 0～4 個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和された 3～15 員の単環、二環、または三環式芳香族複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、
5 ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、バーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、バーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、バーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、バーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、バーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、バーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、バーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、バーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、バーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、バーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノ

リン、テトラヒドロイソキノリン、バーヒドロイソキノリン、ジヒドロフラジン、テトラヒドロフラジン、バーヒドロフラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、バーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、バーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、バーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、バーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、バーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、バーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、バーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、バーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、バーヒドロアクリジン環等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」の置換基と同じものを表わす。

環Bによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」としては、
20 前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

Gによって表わされる「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」は、原子が
1～4個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖
の原子が最小となるように数えるものとする。

Gによって表わされる「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例
25 えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基（例えば、置換基を
有していてもよいメチレン、置換基を有していてもよいエチレン、置換基を

有していてもよいプロピレン、置換基を有していてもよいテトラメチレン等)、置換基を有していてもよいC 2～4アルケニレン(例えば、置換基を有していてもよいビニレン、置換基を有していてもよいプロペニレン、置換基を有していてもよいブテニレン等)、置換基を有していてもよいC 2～4アルキニレン(例えば、置換基を有していてもよいエチニレン、置換基を有していてもよいプロピニレン、置換基を有していてもよいブチニレン等)等が挙げられる。ここでC 1～4アルキレン基、C 2～4アルケニレン基およびC 2～4アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子【置換基としては、(i) 置換されていてもよいアルキル基(前記したものと同じ意味を表わす。)、(ii) 置換されていてもよい炭素環基(前記したものと同じ意味を表わす。)、(iii) 置換されていてもよい複素環基(前記したものと同じ意味を表わす。)、(iv) アシル基(前記したものと同じ意味を表わす。)等が挙げられる。】に置き換わっていてもよい。ここでC 1～4アルキレン基、C 2～4アルケニレン基およびC 2～4アルキニレン基の置換基としては、例えば、C 1～4アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル基等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、アミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換してもよい。

「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー」における「水素結合受容基」としては、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。

「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいカルボニル基を含有する基(例えば、-CO-、-CONR²-、-NR²CO-、-OCO-、-COO-、-N(COR⁴)-、-N(CONHR⁵)-、-N(COOR⁶)-等)、置

換基を有していてもよいチオカルボニル基を含有する基(例えば、-CS-、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、-CS-O-等)、置換基を有していてもよいイミノ基を含有する基(例えば、-C(=NR³)-等)、置換基を有していてもよいスルホニル基を含有する基(例えば、-SO₂-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂-O-、-N(SO₂R⁷)-等)、置換基を有していてもよいスルフィニル基を含有する基(-S(O)-、-S(O)NR²-、-NR²S(O)-、-O-S(O)-、-S(O)-O-等)等が挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷によって表わされる「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。また、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷によって表わされる「置換されていてもよい環状基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

R³によって表わされる「保護されていてもよい水酸基」としては、前記した「保護されていてもよい水酸基」と同じ意味を表わす。「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した「置換されていてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。

Kによって表わされる「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」としては、前記した「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」と同じ意味を表わす。

環Dによって表わされる「Jの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基」としての「置換基を有していてもよい環状基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

環Dによって表わされる「Jの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基」とは、Jの置換基と環Dの置換基が一緒にになって環を形成していてもよいことを表わす。

本発明において、R¹、環A、環B、G、J、Kおよび環Dが表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。

R¹として好ましくは、置換基を有していてもよいC1～6アルキル基、置換基を有していてもよいC2～6アルケニル基または置換基を有していてもよいC2～6アルキニル基等であり、より好ましくは、C1～6アルキル基、置換基を有するC1～6アルキル基または置換基を有するC2～6アルケニル基等であり、最も好ましくは、置換基を有していてもよいメチル基、置換基を有していてもよいエチル基、置換基を有していてもよいプロピル基等である。置換基として好ましくは、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよい環状基等であり、より好ましくは、C1～6アルコキシ基、C1～6アルキルチオ基、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいチオフェン環、置換されていてもよいピロール環または置換されていてもよいベンゾジオキサン環等であり、最も好ましくは、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、C1～6アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環またはC1～6アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環等である。置換基の数は1～3個が好ましい。

環Aとして好ましくは、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和された3～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和された4～8員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ピロリジンまたは1,4-ジアゼパン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環等である。

環Aの置換基としては、置換されていてもよいアルキル基、保護されていてもよい水酸基、またはシアノ基が好ましく、より好ましくは、C 1～6アルキル基、水酸基、C 1～6アルコキシ基またはシアノ基が好ましく、最も好ましくは、メチル基、水酸基またはシアノ基である。置換基の数は1～3
5 個が好ましい。

環Bとして好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環、または三環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環、または三環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC 5～10の単環または二環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一部または全部飽和されていてもよい5～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ベンゼン、ピリミジン、ピリジンまたはチアゾール環等である。

Gとして好ましくは、置換基を有していてもよいC 1～4アルキレン基(ただし、C 1～4アルキレン基の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。)等であり、
20 より好ましくは、C 1～2アルキレン基(ただし、C 1～2アルキレン基の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。)等であり、最も好ましくは、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子等である。

Jとして好ましくは、置換基を有していてもよいカルボニル基を含有する基または置換基を有していてもよいスルホニル基を含有する基等であり、より好ましくは、-CONR²-、-NR²CO-、-OCO-、-COO-、

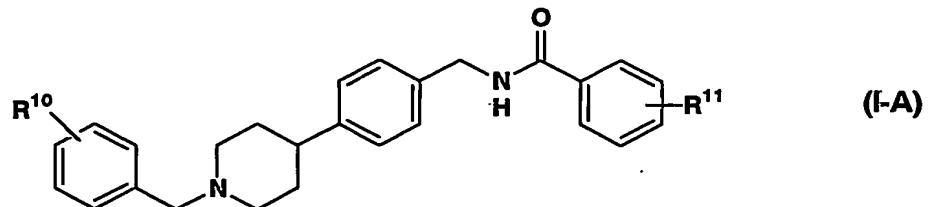
—SO₂NR²—、—NR²SO₂—、—N(COR⁴)—、—N(CONHR⁵)—、—N(COOR⁶)—または—N(SO₂R⁷)—等であり、最も好ましくは、—NR²CO—、—OCO—または—NR²SO₂—等である。

Kとして好ましくは、結合手またはC1～4アルキレン基（ただし、C1～4アルキレン基の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、より好ましくは、結合手またはC1～3アルキレン基（ただし、C1～3アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、最も好ましくは、結合手、メチレン基、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—CH₂—S—、—S—CH₂—または—CH₂—S—CH₂—等である。

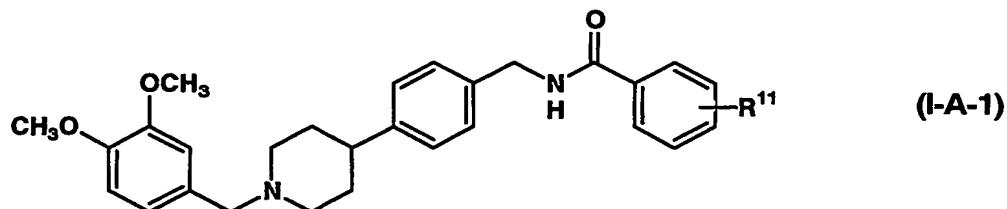
環Dとして好ましくは、C3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、C5～10の単環または二環式芳香族炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ベンゼン、チオフェン、イミダゾール、キノリン、フラン、ベンゾフラン、ピリジン、またはピリミジン環等である。

環Dの置換基として好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、またはシアノ基等であり、より好ましくは、C1～6アルキル基、トリフルオロメチル基、C1～6アルコキシ基、C1～6アルキルチオ基、水酸基、またはハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メトキシ基、メチルチオ基、トリフルオロメチル基、塩素原子、フッ素原子、または水酸基等である。置換基の数は1～3個が好ましい。

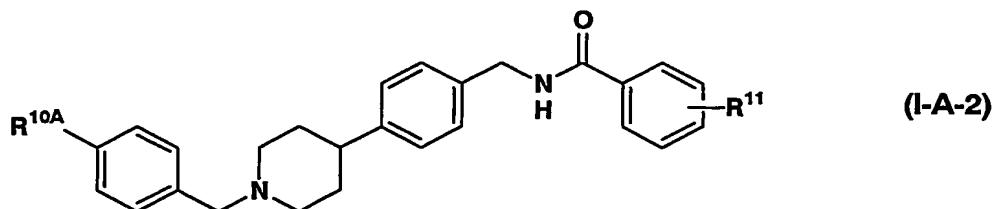
本発明においては、好ましい基、好ましい環および好ましい原子として上に列挙した組み合わせを含む一般式(I)の化合物が好ましい。特に好ましくは、例えば一般式(I-A)



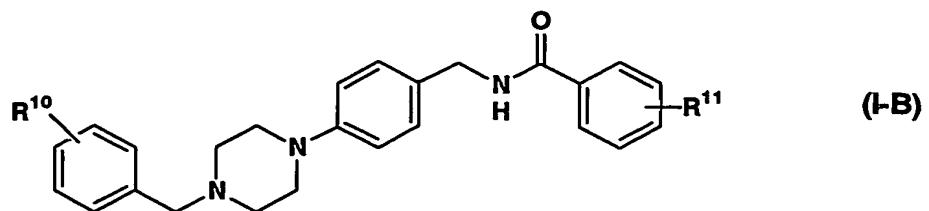
5 [式中、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立して、前記した「置換されていてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。]、
一般式(I-A-1)



10 [式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす。]、
一般式(I-A-2)

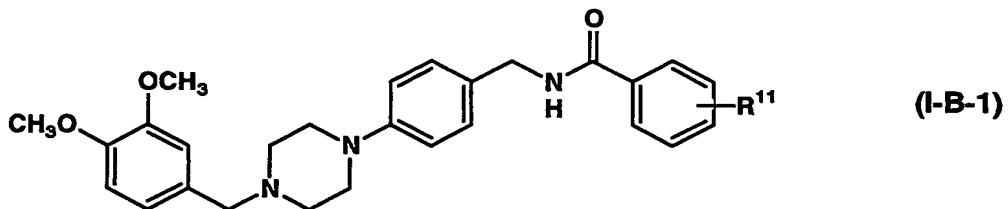


[式中、R^{10A}は、塩素原子またはフッ素原子を表わし、R¹¹は前記と同じ意味を表わす。]、
一般式(I-B)



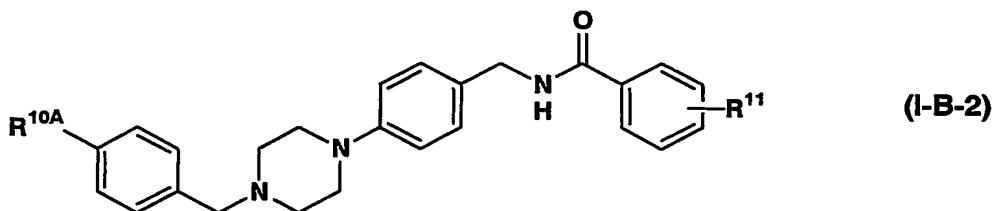
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-B-1)



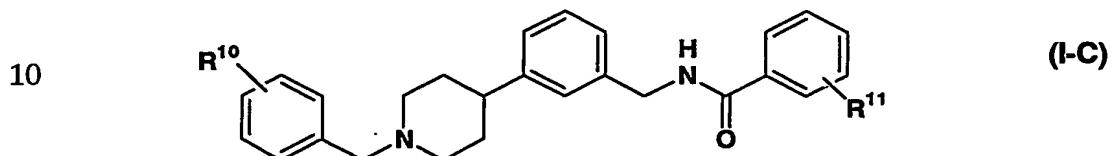
5 [式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-B-2)



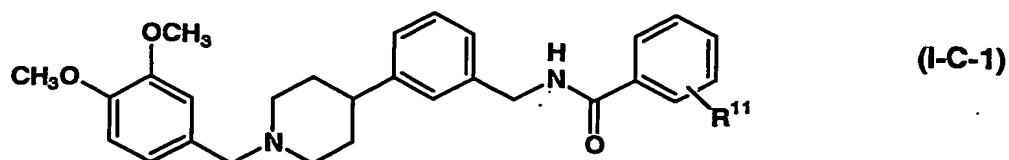
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-C)



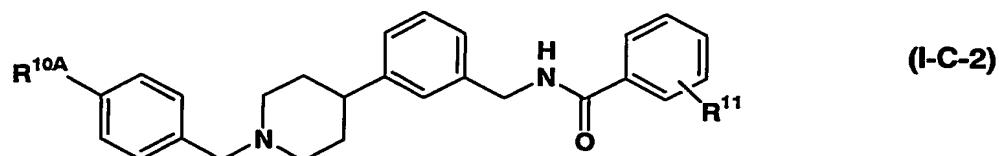
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-C-1)



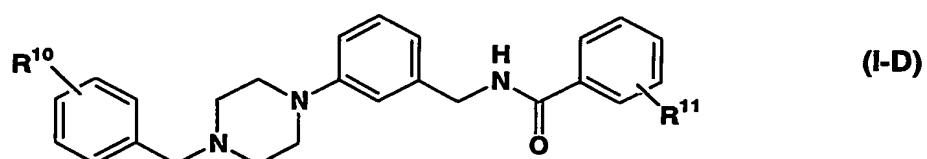
[式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-C-2)



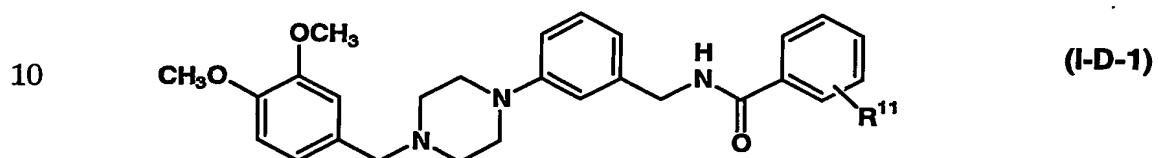
5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-D)



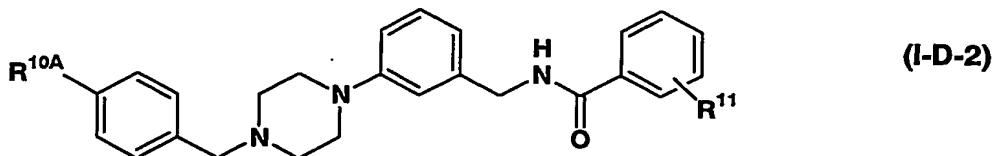
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-D-1)



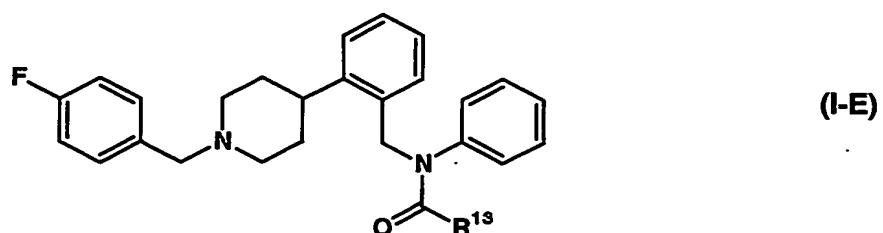
[式中、R¹¹は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-D-2)



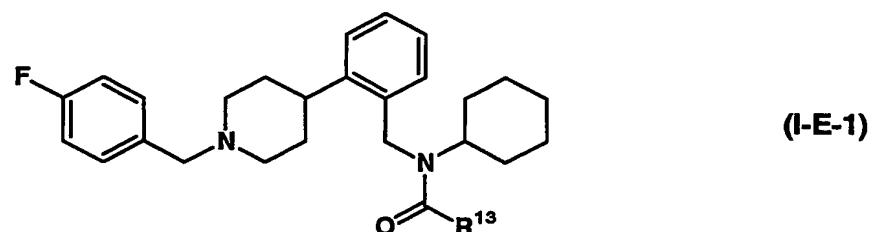
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-E)



5 [式中、R¹³は、-R⁴、-NHR⁵、または-OR⁶を表わし、R⁴、R⁵およ
びR⁶は、前記と同じ意味を表わす。]、

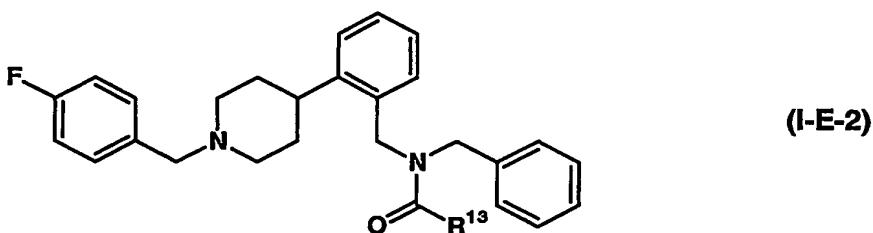
一般式 (I-E-1)



[式中、R¹³は前記と同じ意味を表わす。]、

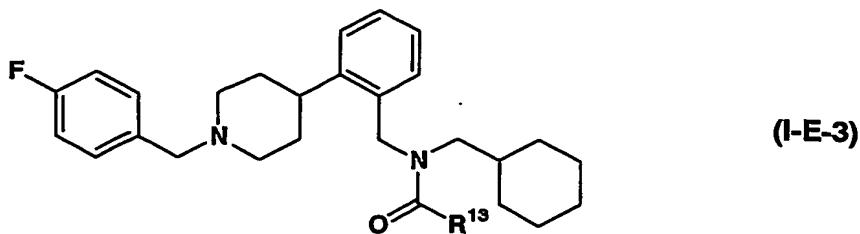
一般式 (I-E-2)

10



[式中、R¹³は前記と同じ意味を表わす。]、

一般式 (I-E-3)



[式中、R¹³は前記と同じ意味を表わす。]

等が挙げられる。

本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば、以下の(1)～(188)に示す化合物、実施例に記載した化合物もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

5 (1) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

10 (2) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(3) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(4) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

15 (5) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(6) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(7) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

20 (8) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(9) 4-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ

ジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、
(10) 3-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペ
リジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチ
ルベンズアミド、

5 (11) 4-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(12) 3-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベン
ズアミド、

10 (13) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペ
リジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミ
ド、

(14) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペ
リジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチ
15 ルベンズアミド、

(15) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(16) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベン
20 ズアミド、

(17) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペ
ラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(18) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペ
ラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミ
25 ド、

(19) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) ピペラジン

– 1 –イル] ピリジン–3–イル} メチル) ベンズアミド、
(20) 3–クロロ–N– ({2– [4– (4–フルオロベンジル) ピペラジン–1–イル] ピリジン–3–イル} メチル) –2–メチルベンズアミド、
(21) 4–クロロ–N– ({2– [4– (3, 4–ジメトキシベンジル) ピペ
5 ラジン–1–イル] ピリジン–4–イル} メチル) ベンズアミド、
(22) 3–クロロ–N– ({2– [4– (3, 4–ジメトキシベンジル) ピペ
ラジン–1–イル] ピリジン–4–イル} メチル) –2–メチルベンズアミ
ド、
(23) 4–クロロ–N– ({2– [4– (4–フルオロベンジル) ピペラジン–1–イル] ピリジン–4–イル} メチル) ベンズアミド、
(24) 3–クロロ–N– ({2– [4– (4–フルオロベンジル) ピペラジン–1–イル] ピリジン–4–イル} メチル) –2–メチルベンズアミド、
(25) 4–クロロ–N– ({4– [4– (3, 4–ジメトキシベンジル) ピペ
ラジン–1–イル] –1, 3–チアゾール–5–イル} メチル) ベンズアミ
15 ド、
(26) 3–クロロ–N– ({4– [4– (3, 4–ジメトキシベンジル) ピペ
ラジン–1–イル] –1, 3–チアゾール–5–イル} メチル) –2–メチ
ルベンズアミド、
(27) 4–クロロ–N– ({4– [4– (4–フルオロベンジル) ピペラジン–1–イル] –1, 3–チアゾール–5–イル} メチル) ベンズアミド、
(28) 3–クロロ–N– ({4– [4– (4–フルオロベンジル) ピペラジン–1–イル] –1, 3–チアゾール–5–イル} メチル) –2–メチルベン
ズアミド、
(29) 4–クロロ–N– ({2– [4– (3, 4–ジメトキシベンジル) ピペ
25 ラジン–1–イル] –1, 3–チアゾール–5–イル} メチル) ベンズアミ
ド、

(30) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

5 (31) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(32) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

10 (33) 4-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(34) 3-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(35) 4-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

15 (36) 3-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(37) 4-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

20 (38) 3-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(39) 4-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(40) 3-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

25 (41) 4-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(42) 3-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(43) 4-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

5 (44) 3-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(45) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

10 (46) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(47) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

15 (48) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(49) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

20 (50) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(51) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

25 (52) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチ

ルビペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(53) 4-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル)

5 ベンズアミド、

(54) 3-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(55) 4-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチ

10 ルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(56) 3-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

15 (57) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(58) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(59) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(60) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -2-メチ

25 ルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(61) 4-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(62) 3-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

5 (63) 4-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(64) 3-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(65) 4-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

10 (66) 3-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(67) 4-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

15 (68) 3-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(69) 4-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(70) 3-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

20 (71) 4-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(72) 3-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

25 (73) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミ

ド、

(74) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

5 (75) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(76) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

10 (77) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(78) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

15 (79) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(80) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

20 (81) 4-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(82) 3-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(83) 4-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

5 (84) 3-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(85) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

10 (86) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

15 (87) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(88) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -3-メチルビペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

20 (89) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(90) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

25 (91) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(92) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(93) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(94) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(95) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(96) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(97) 4-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(98) 3-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(99) 4-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(100) 3-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(101) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(102) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(103) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(104) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(105) 4-クロロ-N- {2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(106) 3-クロロ-N- {2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(107) 4-クロロ-N- {2- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(108) 3-クロロ-N- {2- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(109) 4-クロロ-N- {3- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(110) 3-クロロ-N- {3- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(111) 4-クロロ-N- {3- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(112) 3-クロロ-N- {3- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(113) 4-クロロ-N- {4- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

5 (114) 3-クロロ-N- {4- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(115) 4-クロロ-N- {4- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(116) 3-クロロ-N- {4- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

10 (117) 4-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(118) 3-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(119) 4-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(120) 3-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

20 (121) 4-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(122) 3-クロロ-N- ({2- [4-シアノ-1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチ

ルベンズアミド、

(123) 4-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ビリジン-4-イル}メチル)ベンズアミド、

(124) 3-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ビリジン-4-イル}メチル)-2-メチルベンズ

5 アミド、

(125) 4-クロロ-N-({4-[4-シアノ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)ベンズアミド、

10 (126) 3-クロロ-N-({4-[4-シアノ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-2-メチルベンズアミド、

(127) 4-クロロ-N-({4-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)ベンズ

15 アミド、

(128) 3-クロロ-N-({4-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-2-メチルベンズアミド、

20 (129) 4-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)ベンズアミド、

(130) 3-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-2-メチルベンズアミド、

25 (131) 4-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ゼペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)ベンズ

アミド、

(132) 3-クロロ-N-({2-[4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-チアゾール-5-イル}メチル)-2-メチルベンズアミド、

5 (133) 4-クロロ-N-{2-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

(134) 3-クロロ-N-{2-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド、

10 (135) 4-クロロ-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

(136) 3-クロロ-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド、

(137) 4-クロロ-N-{3-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

15 (138) 3-クロロ-N-{3-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド、

(139) 4-クロロ-N-{3-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

20 (140) 3-クロロ-N-{3-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド、

(141) 4-クロロ-N-{4-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

(142) 3-クロロ-N-{4-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド、

25 (143) 4-クロロ-N-{4-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル]ベンジル}ベンズアミド、

(144) 3-クロロ-N- {4- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(145) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

5 (146) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(147) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

10 (148) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(149) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(150) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロ

15 リジン-3-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(151) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(152) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

20 (153) 4-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(154) 3-クロロ-N- ({4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロ

25 リジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(155) 4-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(156) 3-クロロ-N- ({4- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(157) 4-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(158) 3-クロロ-N- ({2- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(159) 4-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(160) 3-クロロ-N- ({2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(161) 4-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(162) 3-クロロ-N- {2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(163) 4-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(164) 3-クロロ-N- {2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(165) 4-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(166) 3-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(167) 4-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

5 (168) 3-クロロ-N- {3- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

(169) 4-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(170) 3-クロロ-N- {4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

10 (171) 4-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド、

(172) 3-クロロ-N- {4- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド、

15 (173) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(174) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

20 (175) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) ベンズアミド、

(176) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

25 (177) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(178) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(179) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) ベンズアミド、

(180) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリジン-4-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(181) 4-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(182) 3-クロロ-N- ({4- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(183) 4-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(184) 3-クロロ-N- ({4- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(185) 4-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミド、

(186) 3-クロロ-N- ({2- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド、

(187) 4-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) ベンズアミドまたは (188) 3-クロロ-N- ({2- [4- (4-フルオロベンジル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) -2-メチルベンズアミド。

また、以下の(189)~(300)に示す化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等も好ましい。

(189) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N-フェニルアセトアミド、

10 (190) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N-フェニルメタンスルホンアミド、

(191) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N-フェニルウレア、

(192) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] 15 ベンジル (フェニル) カルバメート、

(193) N-ベンジル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、

(194) N-ベンジル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、

20 (195) N-ベンジル-N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、

(196) メチル ベンジル {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、

(197) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-フェニルエチル) アセトアミド、

(198) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ

ンジル} -N- (2-フェニルエチル) メタンスルホンアミド、
(199) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-フェニルエチル) ウレア、
(200) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
5 ベンジル (2-フェニルエチル) カルバメート、
(201) N-シクロベンチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(202) N-シクロベンチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
10 (203) N-シクロベンチル-N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
(204) メチル シクロベンチル {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(205) N-シクロヘキシル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペ
15 リジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(206) N-シクロヘキシル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
(207) N-シクロヘキシル-N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
20 (208) メチル シクロヘキシル {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(209) N- (シクロヘキシルメチル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(210) N- (シクロヘキシルメチル) -N- {2- [1- (4-フルオロベン
25 ジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
†(211) N- (シクロヘキシルメチル) -N' -エチル-N- {2- [1- (4

—フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
(212) メチル シクロヘキシルメチル {2- [1- (4-フルオロベンジル)
ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(213) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
5 ネジル} -N- (2-メチルフェニル) アセトアミド、
(214) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
ンジル} -N- (2-メチルフェニル) メタンスルホンアミド、
(215) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] ベンジル} -N- (2-メチルフェニル) ウレア、
10 (216) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
ベンジル (2-メチルフェニル) カルバメート、
(217) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
ンジル} -N- (3-メチルフェニル) アセトアミド、
15 (218) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
ンジル} -N- (3-メチルフェニル) メタンスルホンアミド、
(219) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] ベンジル} -N- (3-メチルフェニル) ウレア、
20 (220) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
ベンジル (3-メチルフェニル) カルバメート、
(221) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
ンジル} -N- (4-メチルフェニル) アセトアミド、
25 (222) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ
ンジル} -N- (4-メチルフェニル) メタンスルホンアミド、
(223) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン
-4-イル] ベンジル} -N- (4-メチルフェニル) ウレア、
(224) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]

ベンジル (4-メチルフェニル) カルバメート、
(225) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メトキシフェニル) アセトアミド、
(226) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メトキシフェニル) メタンスルホンアミド、
5 (227) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メトキシフェニル) ウレア、
(228) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
ベンジル (2-メトキシフェニル) カルバメート、
10 (229) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メトキシフェニル) アセトアミド、
(230) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メトキシフェニル) メタンスルホンアミド、
15 (231) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メトキシフェニル) ウレア、
(232) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
ベンジル (3-メトキシフェニル) カルバメート、
20 (233) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メトキシフェニル) アセトアミド、
(234) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メトキシフェニル) メタンスルホンアミド、
25 (235) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メトキシフェニル) ウレア、
(236) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
ベンジル (4-メトキシフェニル) カルバメート、
30 (237) N- (2-クロロフェニル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジ

ル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(238) N-(2-クロロフェニル)-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
(239) N-(2-クロロフェニル)-N'-エチル-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
5 (240) メチル 2-クロロフェニル {2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(241) N-(3-クロロフェニル)-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
10 (242) N-(3-クロロフェニル)-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
(243) N-(3-クロロフェニル)-N'-エチル-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
15 (244) メチル 3-クロロフェニル {2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(245) N-(4-クロロフェニル)-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(246) N-(4-クロロフェニル)-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
20 (247) N-(4-クロロフェニル)-N'-エチル-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
(248) メチル 4-クロロフェニル {2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
25 (249) N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N-(2-メチルベンジル) アセトアミド、
(250) N-[2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ

ンジル} -N- (2-メチルベンジル) メタンスルホンアミド、
(251) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メチルベンジル) ウレア、
(252) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
5 ベンジル (2-メチルベンジル) カルバメート、
(253) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メチルベンジル) アセトアミド、
(254) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メチルベンジル) メタンスルホンアミド、
10 (255) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (3-メチルベンジル) ウレア、
(256) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル (3-メチルベンジル) カルバメート、
15 (257) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メチルベンジル) アセトアミド、
(258) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メチルベンジル) メタンスルホンアミド、
20 (259) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (4-メチルベンジル) ウレア、
(260) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル (4-メチルベンジル) カルバメート、
25 (261) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メトキシベンジル) アセトアミド、
(262) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド、
(263) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン

–4–イル] ベンジル} –N– (2–メトキシベンジル) ウレア、
 (264) メチル 2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル]
 ベンジル (2–メトキシベンジル) カルバメート、
 (265) N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル] ベ
 5 ネジル} –N– (3–メトキシベンジル) アセトアミド、
 (266) N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル] ベ
 ネジル} –N– (3–メトキシベンジル) メタンスルホンアミド、
 (267) N’–エチル–N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン
 –4–イル] ベンジル} –N– (3–メトキシベンジル) ウレア、
 10 (268) メチル 2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル]
 ベンジル (3–メトキシベンジル) カルバメート、
 (269) N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル] ベ
 ネジル} –N– (4–メトキシベンジル) アセトアミド、
 (270) N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル] ベ
 15 ネジル} –N– (4–メトキシベンジル) メタンスルホンアミド、
 (271) N’–エチル–N– {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン
 –4–イル] ベンジル} –N– (4–メトキシベンジル) ウレア、
 (272) メチル 2– [1– (4–フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル]
 ベンジル (4–メトキシベンジル) カルバメート、
 20 (273) N– (2–クロロベンジル) –N– {2– [1– (4–フルオロベンジ
 ル) ピペリジン–4–イル] ベンジル} アセトアミド、
 (274) N– (2–クロロベンジル) –N– {2– [1– (4–フルオロベンジ
 ル) ピペリジン–4–イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
 (275) N– (2–クロロベンジル) –N’–エチル–N– {2– [1– (4–
 25 フルオロベンジル) ピペリジン–4–イル] ベンジル} ウレア、
 (276) メチル 2–クロロベンジル {2– [1– (4–フルオロベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
(277) N- (3-クロロベンジル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(278) N- (3-クロロベンジル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
5 (279) N- (3-クロロベンジル) -N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
(280) メチル 3-クロロベンジル {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
10 (281) N- (4-クロロベンジル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド、
(282) N- (4-クロロベンジル) -N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} メタンスルホンアミド、
15 (283) N- (4-クロロベンジル) -N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ウレア、
(284) メチル 4-クロロベンジル {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} カルバメート、
20 (285) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピリジン-2-イルメチル) アセトアミド、
(286) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピリジン-2-イルメチル) メタンスルホンアミド、
25 (287) N' -エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピリジン-2-イルメチル) ウレア、
(288) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル]
25 ベンジル (ピリジン-2-イルメチル) カルバメート、
(289) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベ

ンジル} -N- (ピリジン-3-イルメチル) アセトアミド、
 (290) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピリジン-3-イルメチル) メタンスルホンアミド、
 (291) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピリジン-3-イルメチル) ウレア、
 5 (292) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル (ピリジン-3-イルメチル) カルバメート、
 (293) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピペリジン-4-イルメチル) アセトアミド、
 10 (294) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピペリジン-4-イルメチル) メタンスルホンアミド、
 (295) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (ピペリジン-4-イルメチル) ウレア、
 (296) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] 15 ベンジル (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート、
 (297) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-フェノキシエチル) アセトアミド、
 (298) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-フェノキシエチル) メタンスルホンアミド、
 20 (299) N'-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -N- (2-フェノキシエチル) ウレア、および
 (300) メチル 2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] 25 ベンジル (2-フェノキシエチル) カルバメート。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

25 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの

および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側 (すなわち α -配置) に結合していることを表わし、 は紙面の手前側 (すなわち β -配置) に結合していることを表わし、 は α -配置、 β -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表わし、 は、 α -配置と β -配置の任意の比率の混合物であることを表わす。

[塩]

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 [無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ト

ルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表わす。

R⁰基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシド体にすることができる。N-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

また、一般式(I)で示される化合物(化合物(I))のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、t-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サク

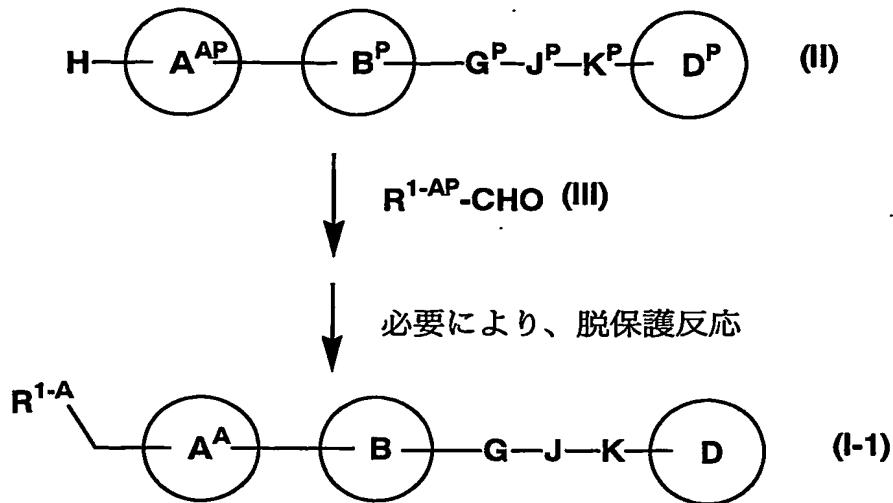
シニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物(I)がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって10 製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

[本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法、実施例に示す方法または Comprehensive Organic 15 Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせることによって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。

20 一般式(I)中、環Aの窒素原子からR¹基が結合した化合物(I-1)は、例えば、以下のA法によって製造することができる。

[A法]



[式中、環A^Aは環Aと同じ意味を表わす。ただし、環Aの窒素原子からR¹基が結合しているものとし、R^{1-A}はR¹と同じ意味を表わす。ただし、R¹で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基から、1炭素減少した脂肪族炭化水素基を表わし、環A^{AP}、環B^P、G^P、J^P、K^Pおよび環D^Pは、それぞれ環A^A、環B、G、J、Kおよび環Dと同じ意味を表わす。ただし、環A^{AP}、環B^P、G^P、J^P、K^Pおよび環D^Pによって表わされる基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

R^{1-A}で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、直鎖状または分枝状C₁～9アルキル基、直鎖状または分枝状C₂～9アルケニル基、直鎖状または分枝状C₂～9アルキニル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状C₁～9アルキル基」、「直鎖状または分枝状C₂～9アルケニル基」、「直鎖状または分枝状C₂～9アルキニル基」としては、前記R¹として例示した「直鎖状または分枝状C₁～10アルキル基」、「直鎖状または分枝状C₂～10アルケニル基」、「直鎖状または分枝状C₂～10アルキニル基」のうちC₁～9ものが挙げ

られる。R^{1-A}で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記R¹として例示した「置換基」と同じ意味を表わす。

この方法は、化合物（II）と化合物（III）を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
5

この還元的アミノ化反応は公知の方法または公知の方法に準じた方法により行なわれる。例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40°Cの温度で行なわれる。
10

保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法またはこれらの方法に準じた方法により行なわれる。例えば、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いた脱保護反応、(6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。
15

これらの方法を具体的に説明すると、
20 (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40°Cの温度で行なわれる。
25

（2）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ク

ロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100°Cの温度で行なわれる。

5 (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(N,N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200°Cの温度で行なわれる。

10 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。

15 (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40°Cの温度で行なわれる。

20 (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナト

リウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。

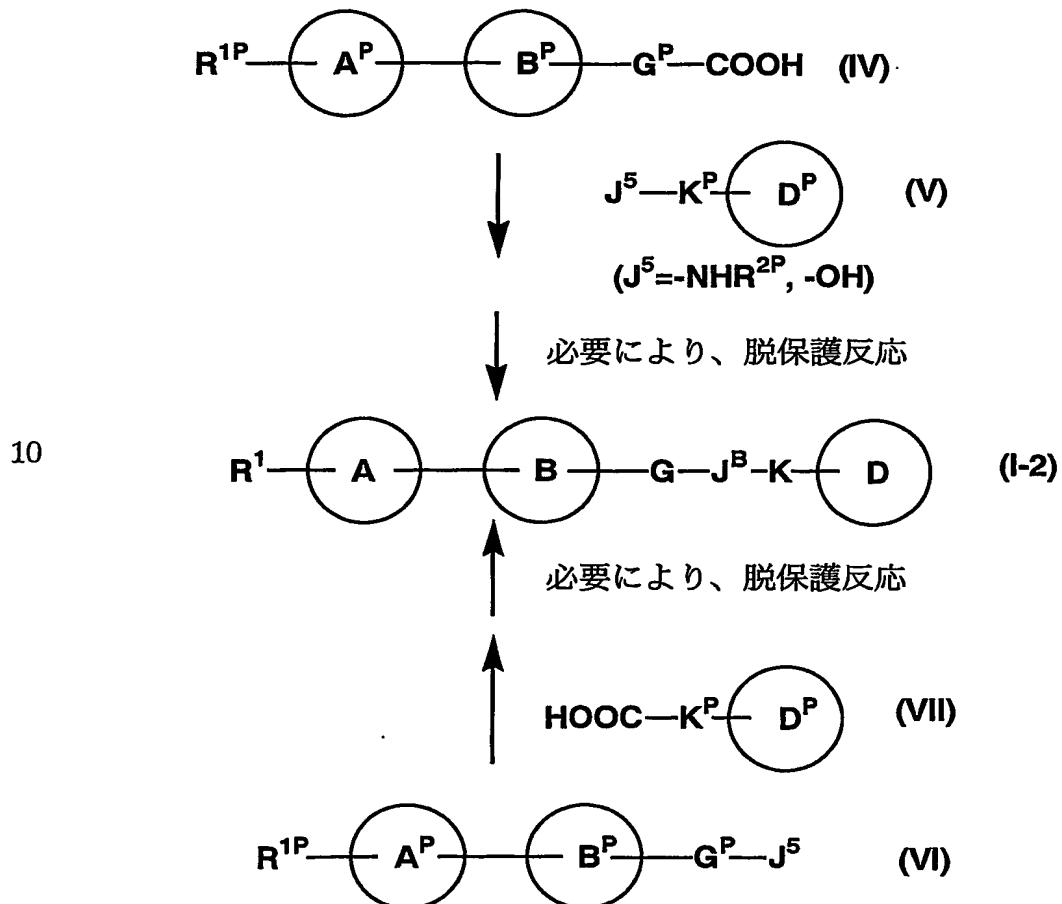
当業者には容易に理解できることはあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、
10 t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等
が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、
メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエ
トキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリ
メチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、t-ブチルジ
15 メチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)
基、アセチル(Ac)基、ビバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)
基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、
2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Trroc)基等が挙げられる。
アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブ
20 トキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、1-メチ
ル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフル
オロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)
基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(ト
リメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。メルカブト
25 基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシ
メチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニル

メチル基、アセチル（A c）基が挙げられる。カルボキシ基、アミノ基またはメルカブト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

一般式（I）中、J基が $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、または $-\text{COO}-$ を表わす化合物（I-2）は、例えば、以下のB法によって製造することができる。

[B法]



[式中、 $\text{R}^{1\text{P}}$ 、 $\text{R}^{2\text{P}}$ および環 A^{P} は R^1 、 R^2 または環Aと同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{1\text{P}}$ 、 $\text{R}^{2\text{P}}$ および環 A^{P} によって表わされる基に含まれるカルボキ

シ基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 J^B は、 $-CONR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-OCO-$ 、または $-COO-$ を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。】

この方法は、化合物(IV)と化合物(V)または化合物(VI)と化合物(VII)をアミド化またはエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このアミド化またはエステル化反応は公知の方法または公知の方法に準じた方法により行なわれる。例えば、

(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 締合剤を用いる方法、(4) 活性エステルを用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロリド、塩化チオニル等)と -20°C ~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンまたはアルコールと $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルア

ニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40°Cで反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンまたはアルコールと0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンまたはアルコールを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

(4) 活性エステルを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 3-ジイソプロピルカルボニルイミド等)を用い、フェノール誘導体(p-ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール等)あるいはスクシンイミド誘導体(N-ヒドロキシスクシンイミド等)等を反応させ、得られた活性エステルを有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミ

ド等) 中、塩基(ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下または非存在下、アミンまたはアルコール0~40°Cで反応させることにより行なわれる。

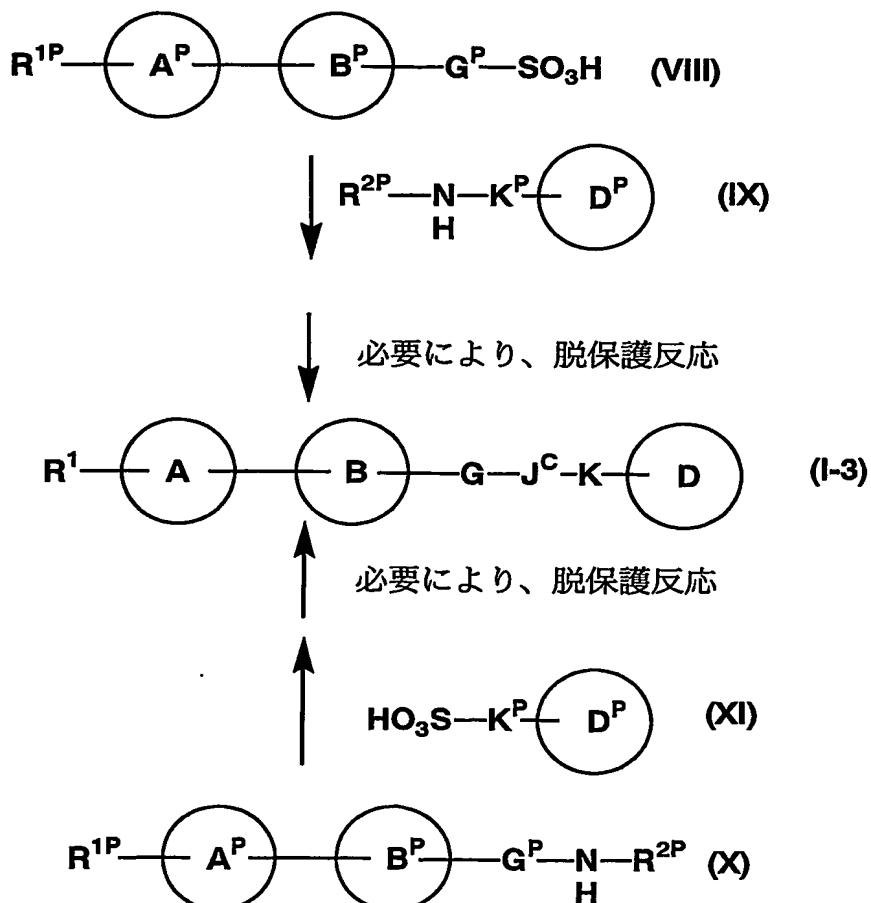
これら(1)、(2)、(3)および(4)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。また、
5 いずれの反応においても適宜、ポリスチレン等に固定化された試薬を用いてもよい。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なわれる。

一般式(I)中、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ または $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ を表わす化合物(I-3)は、例えば、以下のC法によって製造することができる。

10

[C法]



[式中、 J^{C} は、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、または $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ を表わし、他の記

号は前記と同じ意味を表わす。]

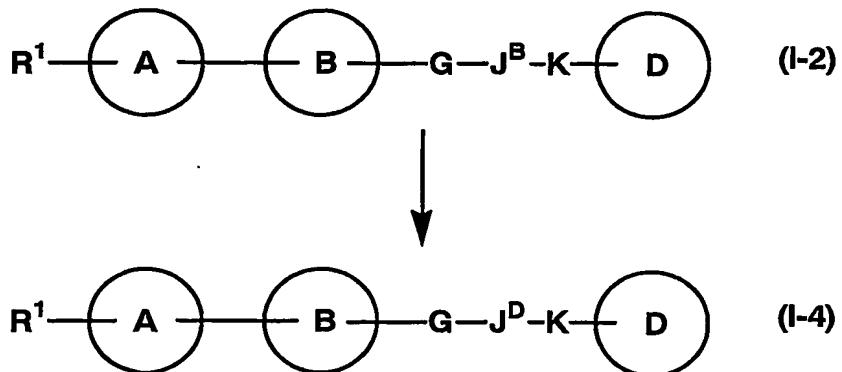
この方法は、化合物 (VIII) と化合物 (IX) または化合物 (X) と化合物 (XI) をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

5 このスルホンアミド化反応は公知の方法または公知の方法に準じた方法により行なわれる。例えば、スルホン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルt-ブチルエーテル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等）と-20°C～還流温度で

10 反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

15 一般式 (I) 中、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、または-CS-O-を表わす化合物 (I-4) は、例えば、以下のD法によって製造することができる。

[D法]



20 [式中、J⁹は、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、または-CS-

S—O—を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。】

この方法は、例えば、前記した方法によって製造された一般式 (I-2) で示される化合物をチオカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。

5 このチオカルボニル化反応は公知の方法または公知の方法に準じた方法により行なわれる。例えば、有機溶媒 (トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、チオン化剤 (ローソン試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド) 、五硫化二10 リン等) の存在下、0~150°Cで反応させることにより行なうことができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも 1 つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物は、一般式 (I) で示される化合物を一般式 (XII)

15



(式中、R⁰は、C 1~4 アルキル基またはフェニル基によって置換された C 1~4 アルキル基を表わし、Qは、ハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等) 中、0~40°Cの温度で行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも 1 つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物は、一般式 (I) で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒 (ジクロロメタン、25 クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中で、過剰

の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキソン（ポタシウムバーオキシモノスルフェートの商品名）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60°Cの温度で反応させることにより行なわれる。

一般式 (II) ~ (XII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、実施例記載の方法あるいは公知の方法、例えば *Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

15 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なつてもよい。

20 [藥理活性]

HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCCR5に結合することを拮抗する化合物のスクリーニングをするためには、HIVを用いたアッセイ系で行なうことがより直接的な手法である。しかし、HIVを大量スクリーニングに使用するには、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性(R5)HIV-1とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β が共にCCR5に結合することから、HIV側とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β を用いたアッセイ系でHIVの活性を測定する方法が確立された。

IP-1 α 、MIP-1 β 側双方のCCR5結合部位、並びにCCR5側のRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β およびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬（逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬）と異なる作用機序であるHIVの細胞への吸着を拮抗する化合物を発見するため、HIVの代わりにCCR5の内因性リガンドであるRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β を用いたアッセイ系が利用可能である。また当然、炎症および免疫疾患におけるエフェクター細胞上のCCR5とその生体内リガンドであるRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β との結合を阻害する化合物のスクリーニングをするためにも、これらの内因性リガンドを用いたアッセイ系が利用可能である。

具体的には、RANTESとCCR5の結合を拮抗する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、RANTESがCCR5を介して誘導するCaイオンの一過性上昇に対する各試験化合物の効果を測定する系が実施可能である。

また、CCR1拮抗活性を測定する系としては、THP-1細胞を用いた評価方法、例えば、公知の方法（European Journal of Pharmacology 389, 41-49 (2000)）を用いて各試験化合物の拮抗活性を測定する系が実施可能である。

[毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

[医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、ケモカインレセプター（特に、CCR1および/またはCCR5）を拮抗するので、ケモカインレセプターに起因する疾患、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、炎症に関連した感染またはH

IV 感染（例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、視神経炎、リウマチ性多発筋痛、ぶどう膜炎、脈管炎、ヒト免疫不全ウィルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、
5 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、変形性関節症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、アテローム性動脈硬化等）の予防および／または治療に有用である。

本発明の一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩は、他のHIV
10 感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなつたHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV
15 感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

一般式（I）で示される化合物もしくはそれらの塩またはそれらのプロドラッグは、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
20 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の（1）予防および／または治療効果の補完および／または増強、（2）動態・吸収改善、投与量の低減、および／または（3）
25 副作用の軽減のために、本発明化合物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

一般式（I）で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用薬は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物またはその塩を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物またはその塩を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

上記併用薬により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物またはその塩の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、本発明の一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩のHIV感染またはAIDSの予防および／または治療作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン拮抗薬（例えば、CCR1拮抗薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬等）、フュージョン阻害薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩の臓器移植拒絶反応の予防および／または治療作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば免疫抑制薬等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の多発性硬化症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、インターフェロン、免疫抑制薬、ケモカイン阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、副腎皮質刺激ホルモン等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテイナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ケモカイン阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID）、
5 ステロイド薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNF α 阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、IL-1阻害薬またはNF- κ B阻害薬等が挙げられる。

10 本発明化合物と上記したメカニズムの薬剤との併用薬は、1種または2種以上の薬剤と併用してよい。また2種以上の薬剤を選択する場合は、同じメカニズムからでも、異なったメカニズムから選択しても構わない。

逆転写酵素阻害薬として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害薬のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、
15 ザルシタシン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エビビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタシン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォヴィル）等、（2）非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

20 プロテアーゼ阻害薬として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンブリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、
25 ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗薬としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin) 、MDC等が挙げられる。

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

CCR1拮抗薬としては、具体的には WO98/04554 号、WO98/38167 号、WO99/40061 号、WO00/14086 号、WO00/14089 号、WO01/72728 号、JP2002-179676 号、WO02/036581 号、WO03/013656 号、WO03/035627 号、
15 WO03/035037 号に記載された化合物または BX-471 等が挙げられる。

CCR2拮抗薬としては、具体的には、WO99/07351 号、WO99/40913 号、WO00/46195 号、WO00/46196 号、WO00/46197 号、WO00/46198 号、WO00/46199 号、WO00/69432 号、WO00/69815 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

CCR3拮抗薬としては、具体的には、DE19837386 号、WO99/55324 号、WO99/55330 号、WO00/04003 号、WO00/27800 号、WO00/27835 号、WO00/27843 号、WO00/29377 号、WO00/31032 号、WO00/31033 号、WO00/34278 号、WO00/35449 号、WO00/35451 号、WO00/35452 号、WO00/35453 号、WO00/35454 号、WO00/35876 号、WO00/35877 号、WO00/41685 号、WO00/51607 号、
25 WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/53172 号、WO00/53600 号、WO00/58305 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、

WO00/59503 号、WO00/62814 号、WO00/73327 号または WO01/09088 号に記載された化合物等が挙げられる。

CCR 4 拮抗薬としては、具体的には、WO02/030357 号、WO02/030358 号、
WO02/094264 号、WO03/051870 号または WO03/059893 号に記載された化合物等が挙げられる。
5

CCR 5 拮抗薬としては、具体的には、WO99/17773 号、WO99/32100 号、
WO00/06085 号、WO00/06146 号、WO00/10965 号、WO00/06153 号、WO00/21916
号、WO00/37455 号、EP1013276 号、WO00/38680 号、WO00/39125 号、
WO00/40239 号、WO00/42045 号、WO00/53175 号、WO00/42852 号、WO00/66551
10 号、WO00/66558 号、WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO00/68203 号、
JP2000309598 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610
号、WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、
WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514
号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物、TAK-779、
15 SCH-351125 (SCH-C)、SCH-417690 (SCH-D)、UK-427857、GW 873140A、
TAK-220 等が挙げられる。

CXCR 4 拮抗薬としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120 または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

フュージョン阻害薬としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-
20 1249 等が挙げられる。

HIV インテグラーゼ阻害薬としては、エキセチン (Equisetin)、テマクラジン (Temacrazine)、PL-2500、V-165、NSC-61892
9、L-870810、L-708906 アナログ、S-1360、183
8 などが挙げられる。

25 以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回 200mg、1日 3回；300mg 錠剤、1回
5 300mg、1日 2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回 125～200mg、1日 2回；

ザルシタピン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回 0.75mg、1日 3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回 30～40mg、1日 2回；

10 ラミブジン：150mg 錠剤、1回 150mg、1日 2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回 300mg、1日 2回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1回 200mg、14日間 1日 1回、その後 1日 2回；

デラビルジン：100mg 錠剤、1回 400mg、1日 3回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1回 600mg、1日 1回；

インジナビル：200～400 カプセル、1回 800mg、1日 3回；

15 リトナビル：100mg カプセル、1回 600mg、1日 2回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1回 750mg、1日 3回；

サキナビル：200mg カプセル、1回 1、200mg、1日 3回；

アンプレナビル：50～150mg 錠剤、1回 1、200mg、1日 2回。

免疫抑制薬としては、例えば、カルシニューリン阻害薬であるシクロスボ
20 リンあるいはタクロリムス (FK506)、TOR 阻害薬であるシロリムス (ラバ
マイシン)、非特異的抗炎症薬であるコルチコステロイドあるいはDNA 合成
阻害薬であるアザチオプリンおよびプリンの *de novo* 合成を阻害薬であるミ
コフェレートモフェチル、メトトレキサート、アスコマイシン、レフルノミ
ド、ブシラミン、サラゾスルファピリジン等が挙げられる。

25 ステロイド薬としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタ
ゾール、酢酸ジフルラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、

ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、ブレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられ、

10 内服薬、注射剤としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸バラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられ、

15 吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、S T - 1 2 6 P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチロンスルホネート、デフラザコート、メチルブレドニゾロンスレプタネート、メチルブレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

20 25 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、

インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプロメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
5 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム
10 酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルビリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。
15

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体作動薬、PG受容体拮抗薬等が挙げられる。PG受容体としては、例えば、
20 PG E受容体（EP 1、EP 2、EP 3、EP 4）、PG D受容体（DP、CRTH2）、PG F受容体（FP）、PG I受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE 4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay 19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シバムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、
25 YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリットニナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン等が挙げられる。

5 消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

10 一般式（I）で示される化合物またはその塩と他の薬剤の重量比は特に限定されない。他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。また、一般式（I）で示される化合物またはその塩の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも
15 含まれる。

一般式（I）で示される化合物またはその塩、または一般式（I）で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、
20 成人一人当たり、一回につき、 $1\mu\text{g}$ から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 100ng から 100mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な
25 場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

一般式（I）で示される化合物またはその塩、または一般式（I）で示さ

れる化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例

えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸收促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸收促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール⁵（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

10 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、¹⁵グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

15 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

20 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を水、アルコール（エタノール、ポリ

エチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に
5 亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

10 非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含有する。例えば、筋肉への注射剤、静脈内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

15 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

20 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベニザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢

酸ナトリウム等)、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[発明の効果]

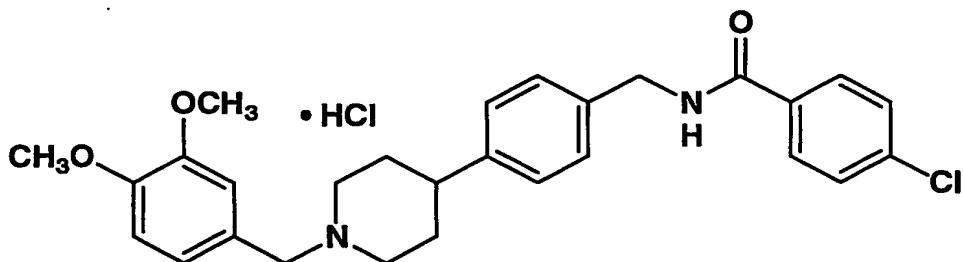
本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそれらの塩またはそれらのプロドラッグは、ケモカインレセプター(特に、CCR1および/またはCCR5)を拮抗するので、ケモカインレセプターに起因する疾患、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、炎症に関連した感染またはHIV感染(例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、視神経炎、リウマチ性多発筋痛、ぶどう膜炎、脈管炎、ヒト免疫不全ウィルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、変形性関節症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、アテローム性動脈硬化等)の予防および/または治療に有用である。

25

*発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本明細書中に用いた命名は、一般的に I U P A C の規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、 A C D / N a m e (商品名; Advanced Chemistry Development Inc.社製) に基づいて行なった。例えば、



で示される化合物は、4-クロロ-N-[4-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド 塩酸塩と命名された。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行なつた。

使用したカラム: Xterra (登録商標) MS C₁₈ 5 μm、4.6 × 50 mm I.D.

使用した流速: 3 ml/min

使用した溶媒

A液: 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後 0.5 分間はA液とB液の混合比を 95/5 に固定した。その後 2.5 分間でA液とB液の混合比を 0/100 に直線的に変えた。その後 0.5 分

間A液とB液の混合比を0／100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95／5に直線的に変えた。

参考例1 4-[4-(アジドメチル)フェニル]ビペリジン 塩酸塩

t-ブチル 4-オキソビペリジン-1-カルボキシレートを用いて、リチウムジイソプロピルアミドとN, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリドと反応させ、t-ブチル 4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル]オキソ]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下得られた化合物と(4-ホルミルフェニル)ボロン酸を反応させることにより、t-ブチル 4-(4-ホルミルフェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。得られた化合物をパラジウム-炭素の存在下水素ガスで還元し、t-ブチル 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ビペリジン-1-カルボキシレートを得た。四塩化炭素中、得られた化合物をトリフェニルホスフィンと反応させて、t-ブチル 4-[4-(クロロメチル)フェニル]ビペリジン-1-カルボキシレートを得た。得られた化合物とアジ化ナトリウムを反応させることで、t-ブチル 4-[4-(アジドメチル)フェニル]ビペリジン-1-カルボキシレートを得た。得られた化合物を4N塩化水素-酢酸エチル溶液で脱保護することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20 TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=8:1:0.1)。

参考例2 4-[4-(アジドメチル)フェニル]-1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ビペリジン

参考例1で製造した化合物(3.78g)の1, 2-ジクロロエタン(150mL)溶液に、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド(2.49g)とジイソプロピルエチルアミン(2.87mL)を加えた。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ

トリウム (6.31 g) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (5.64 g) を得た。

TLC : R_f 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1)。

5 参考例3 {4-[1-(3, 4-ジメチトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミン

参考例2で製造した化合物 (74 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、ポリスチレン担持トリフェニルホスフィン (38 mg) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物に水 (0.11 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (63 mg) を得た。

TLC : R_f 0.12 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1)。

実施例1 4-クロロ-N-{4-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド 塩酸塩

15 参考例3で製造した化合物 (63 mg) とピリジン (0.018 ml) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-クロロベンゾイルクロライド (0.028 ml) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製した。得られた化合物の酢酸エチル溶液に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (38 mg) を得た。

TLC : R_f 0.23 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD₃OD) : δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s,

3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 4H)。

実施例 1 (1) および 1 (2)

4-[4-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩の代わりに相当するアジド化合物を用いて、参考例2→参考例3→実施例1と同様に操作5して、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1) 4-クロロ-N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]ベンズアミド 二塩酸塩

TLC: R_f 0.32 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 10 7.12-7.05 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H)。

実施例 1 (2) 4-クロロ-N-[4-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド 塩酸塩

TLC: R_f 0.20 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.81 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.48-7.02 (m, 9H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

実施例 2 N-[3-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

4-[3-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩と4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、参考例2→参考例3と同様の操作を行なって得られた{3-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アミンと4-(メチルチオ)安息香酸を1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、ポリスチレン担持カルボジイミドを用いて反応させ、ポリスチレン担持トリスアミンを用いて精製した。さらに高速液体クロマトグ

ラフィーを用いて精製することにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC 保持時間（分）：3.47；

5 NMR (CD₃OD) : δ 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.80-7.21 (m, 6 H), 7.16-7.10 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.58-2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.20-2.05 (m, 2 H), 1.80-1.75 (m, 4 H)。

実施例2 (1) ~ 2 (240)

10 {3-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミンの代わりに相当するアミン誘導体と4-(メチルチオ) 安息香酸の代わりに相当するカルボン酸を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例2 (1) N-{3-[1-(3,4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}-4-(メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.44；

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.31-7.16 (m, 6 H), 6.92 (s, 1 H), 6.92-6.82 (m, 2 H), 6.34 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.55-2.25 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.10-2.05 (m, 2 H), 1.83-1.79 (m, 4 H)。

実施例2 (2) N-(3-[1-[4-(メチルスルホニル) ベンジル] ピペリジン-4-イル] ベンジル)-4-(メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.34；

NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.32-7.16 (m, 6 H), 6.38 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.17-2.08 (m, 2 H), 1.83-1.76 (m, 4 H)。

実施例2 (3) N-{3-[1-(4-クロロベンジル) ピペリジン-4

ーイル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.33-7.21 (m, 8 H), 7.17 (s, 1 H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 1.85-1.74 (m, 4 H)。

実施例2 (4) 4-フルオロ-N- {3 - [1 - (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.23-7.09 (m, 8 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.18-2.09 (m, 2 H), 1.79-1.71 (m, 4 H)。

実施例2 (5) 4-フルオロ-N- (3 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.82-7.79 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.42 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.17-2.08 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 4 H)。

実施例2 (6) N- {3 - [1 - (4-クロロベンジル) ピペリジン-4

-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.81-7.73 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 4 H), 7.20-7.15 (m, 5 H), 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.32 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.00-2.96 (m, 2 H), 2.60-2.40 (m, 1 H), 2.15-2.04 (m, 2 H), 1.80-1.70 (m, 4 H)。

実施例2 (7) N- {3 - [1 - (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；

NMR (CDCl₃) : δ 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.93-6.82 (m, 2 H), 6.33 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.06-3.02 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.90-1.70 (m, 4 H)。

実施例2 (8) 2, 4-ジメトキシ-N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド
HPLC 保持時間（分）：3.73；Mass データ：515 (M + H)⁺。

実施例2 (9) 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド
HPLC 保持時間（分）：3.50；Mass データ：512 (M + H)⁺。

実施例2 (10) N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.57；Mass データ：473 (M + H)⁺。

実施例2 (11) 3-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.51；Mass データ：441, 439 (M + H)⁺。

実施例2 (12) 2, 4-ジメトキシ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.46；Mass データ：465 (M + H)⁺。

実施例2 (13) N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.49；Mass データ：481, 479 (M + H)⁺。

実施例2 (14) 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.23；Mass データ： $478, 476 (M + H)^+$ 。

実施例2（15） 4-（アセチルアミノ）-N- {3- [1-（4-フェノキシベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.49；Mass データ： $534 (M + H)^+$ 。

5 実施例2（16） N- {3- [1-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.66；Mass データ： $517 (M + H)^+$ 。

実施例2（17） 3-クロロ-N- {3- [1-（3-クロロ-4-メト

10 キシベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.58；Mass データ： $485, 483 (M + H)^+$ 。

実施例2（18） N- {3- [1-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）

ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.61；Mass データ： $479, 477 (M + H)^+$ 。

15 実施例2（19） N- {3- [1-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-（メチルチオ）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.56；Mass データ： $497, 495 (M + H)^+$ 。

実施例2（20） 4-（アセチルアミノ）-N- {3- [1-（3-クロ

ロ-4-メトキシベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミ

20 ド

HPLC 保持時間（分）：3.30；Mass データ： $508, 506 (M + H)^+$ 。

実施例2（21） N- {3- [1-（4-クロロベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.64；Mass データ： $487 (M + H)^+$ 。

25 実施例2（22） 3-クロロ-N- {3- [1-（4-クロロベンジル）ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.59；Mass データ： $455, 453 (M + H)^+$ 。

実施例2（23） N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.52；Mass データ： $481, 479 (M + H)^+$ 。

5 実施例2（24） 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ： $478, 476 (M + H)^+$ 。

実施例2（25） 4-メトキシ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンゼンスルホンア

10 ミド

HPLC 保持時間（分）：3.47；Mass データ： $471 (M + H)^+$ 。

実施例2（26） 5-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) チオフェン-2-スルホンアミド

15 HPLC 保持時間（分）：3.58；Mass データ： $483, 481 (M + H)^+$ 。

実施例2（27） 4-クロロ-N- [3- (1-ヘキシリピペリジン-4-イル) ベンジル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間（分）：3.67；Mass データ： $451, 499 (M + H)^+$ 。

実施例2（28） N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル]

20 ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間（分）：3.18；Mass データ： $522 (M + H)^+, 162$ 。

実施例2（29） N- (4- { [(3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) アミノ] スルホニル} フェニル) アセトアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.03；Mass データ： $549 (M + H)^+, 162$ 。

実施例2（30） N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル]

ピペリジン-4-イル} ベンジル) -1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 2.91 ; Mass データ : 496 ($M + H$)⁺, 162。

実施例2 (31) N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ; Mass データ : 487, 485 ($M + H$)⁺。

実施例2 (32) 4-クロロ-N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ; Mass データ : 491, 489 ($M + H$)⁺。

実施例2 (33) N- {4- [({3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミノ) スルホニル] フェニル} アセトアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ; Mass データ : 514, 512 ($M + H$)⁺。

実施例2 (34) N- {3- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-プロピルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.67 ; Mass データ : 443 ($M + H$)⁺。

実施例2 (35) N- {4- [({3- [1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミノ) スルホニル] フェニル} アセトアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ; Mass データ : 542 ($M + H$)⁺。

実施例2 (36) N- [3- (1-ヘキシリルピペリジン-4-イル) ベンジル] キノリン-8-スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ; Mass データ : 466 ($M + H$)⁺。

実施例2 (37) N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) キノリン-8-スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.12 ; Mass データ : 543 ($M + H$)⁺, 162。

実施例2(38) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}キノリン-8-スルホンアミド

HPLC保持時間(分): 3.48; Massデータ: 508, 506 (M+H)⁺。

実施例2(39) N-[3-(1-ヘキシリピペリジン-4-イル)ベンジル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

HPLC保持時間(分): 3.24; Massデータ: 419 (M+H)⁺。

実施例2(40) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-2-フェノキシアセトアミド

HPLC保持時間(分): 3.53; Massデータ: 449 (M+H)⁺。

実施例2(41) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.51; Massデータ: 433 (M+H)⁺。

実施例2(42) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.44; Massデータ: 419 (M+H)⁺。

実施例2(43) 2-(ベンジルオキシ)-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アセトアミド

HPLC保持時間(分): 3.33; Massデータ: 409 (M+H)⁺。

実施例2(44) 2-(ベンジルオキシ)-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アセトアミド

HPLC保持時間(分): 3.53; Massデータ: 465, 463 (M+H)⁺。

実施例2(45) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.56; Massデータ: 459 (M+H)⁺。

実施例2(46) N-(3-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.25；Mass データ： $474 (M + H)^+$, 134。

実施例2（47） 4-(メチルチオ)-N-[3-[1-(4-ピロリジン-1-イルベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.62；Mass データ： $500 (M + H)^+$, 160。

5 実施例2（48） N-[3-(1-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}ピペリジン-4-イル)ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.22；Mass データ： $532 (M + H)^+$ 。

実施例2（49） N-[3-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.49；Mass データ： $449 (M + H)^+$ 。

実施例2（50） N-[3-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.55；Mass データ： $491 (M + H)^+$ 。

15 実施例2（51） N-[3-[1-(2,5-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.53；Mass データ： $491 (M + H)^+$ 。

実施例2（52） N-[3-[1-(2,6-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド

20 HPLC 保持時間（分）：3.56；Mass データ： $491 (M + H)^+$ 。

実施例2（53） 4-(メチルチオ)-N-[3-[1-(2,4,6-トリメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.62；Mass データ： $521 (M + H)^+$ 。

実施例2（54） 4-(メチルチオ)-N-[3-[1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.47；Mass データ： $521 (M + H)^+$ 。

実施例2 (55) N- {3- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ; Mass データ : 445 ($M + H$)⁺。

実施例2 (56) N- {3- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 456 ($M + H$)⁺。

実施例2 (57) 4- (メチルチオ) -N- (3- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.64 ; Mass データ : 515 ($M + H$)⁺。

実施例2 (58) N- {3- [1- (3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ; Mass データ : 461 ($M + H$)⁺。

実施例2 (59) N- {3- [1- (2-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ; Mass データ : 461 ($M + H$)⁺。

実施例2 (60) 4- (メチルチオ) -N- (3- {1- [3- (メチルチオ) プロピル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 429 ($M + H$)⁺。

実施例2 (61) N- [3- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) ベンジル] -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ; Mass データ : 431 ($M + H$)⁺。

実施例2 (62) N- [3- (1- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピー-2-エン-1-イル} ピペリジン-4-イル) ベンジル] -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ; Mass データ : 500 ($M + H$)⁺, 341, 160。

実施例2 (63) N- {3- [1- (2, 3-ジヒドロー-1, 4-ペンソジオキシン-6-イルメチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ; Mass データ : 489 (M + H)⁺。

5 実施例2 (64) N- (3- {1- [(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; Mass データ : 434 (M + H)⁺。

10 実施例2 (65) N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; Mass データ : 400 (M + H)⁺。

実施例2 (66) 3-メチル-N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 414 (M + H)⁺。

15 実施例2 (67) 4-フルオロ-N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ; Mass データ : 418 (M + H)⁺。

実施例2 (68) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

20 HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ; Mass データ : 416 (M + H)⁺。

実施例2 (69) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ; Mass データ : 430 (M + H)⁺。

25 実施例2 (70) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ; Mass データ : 430 (M + H)⁺。

実施例2 (71) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 430 (M + H)⁺。

実施例2 (72) 4-フルオロ-N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; Mass データ : 434 (M + H)⁺。

実施例2 (73) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.04 ; Mass データ : 429 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (74) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.13 ; Mass データ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (75) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.15 ; Mass データ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (76) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.08 ; Mass データ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (77) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ; Mass データ : 447 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (78) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.08 ; Mass データ : 459 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (79) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.34；Mass データ： $446 (\text{M} + \text{H})^+$, 151。

実施例 2 (8 0) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ： $460 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

5 実施例 2 (8 1) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.46；Mass データ： $474 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例 2 (8 2) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $460 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例 2 (8 3) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.37；Mass データ： $460 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例 2 (8 4) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

15 HPLC 保持時間（分）：3.39；Mass データ： $464 (\text{M} + \text{H})^+$, 151。

実施例 2 (8 5) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ： $476 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

20 実施例 2 (8 6) N- [3- (4- { (2E) - 3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.06；Mass データ： $455 (\text{M} + \text{H})^+$, 160。

実施例 2 (8 7) N- [3- (4- { (2E) - 3- [4- (ジメチルア

25 ミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] - 4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.14；Mass データ： $469 (M + H)^+$, 164。

実施例2 (88) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]-2, 4-ジメチルベンズアミド

5 HPLC 保持時間（分）：3.18；Mass データ： $483 (M + H)^+$, 160。

実施例2 (89) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]-2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.18；Mass データ： $483 (M + H)^+$, 160。

10 実施例2 (90) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]-3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.15；Mass データ： $469 (M + H)^+$, 160。

15 実施例2 (91) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.09；Mass データ： $469 (M + H)^+$, 164, 160。

20 実施例2 (92) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]-4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.12；Mass データ： $473 (M + H)^+$, 164, 160。

実施例2 (93) 4-(アセチルアミノ)-N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピ-2-エン-1-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル]ベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：2.94；Mass データ： $512 (M + H)^+$, 353, 160。

実施例2 (94) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルア

ミノ) フェニル] プロピー-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] イソニコチニアミド

HPLC 保持時間 (分) : 2.78 ; Mass データ : 456 ($M + H$)⁺, 297, 160。

実施例2 (95) N-[3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルア

ミノ) フェニル] プロピー-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ; Mass データ : 485 ($M + H$)⁺, 326, 160。

実施例2 (96) N-[3-[4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 420 ($M + H$)⁺。

実施例2 (97) N-[3-[4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ; Mass データ : 434 ($M + H$)⁺。

実施例2 (98) N-[3-[4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] -4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.39 ; Mass データ : 438 ($M + H$)⁺。

実施例2 (99) N-[3-[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 464 ($M + H$)⁺。

実施例2 (100) N-[3-[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] -4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.00 ; Mass データ : 468 ($M + H$)⁺。

実施例2 (101) N-[3-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル] ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.23 ; Mass データ : 446 ($M + H$)⁺。

*実施例2 (102) N-[3-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 460 ($M + H$)⁺。

実施例2 (103) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 4-ジメチルベンズアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 474 ($M + H$)⁺, 178。

実施例2 (104) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 474 ($M + H$)⁺。

実施例2 (105) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

10 ペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ; Mass データ : 460 ($M + H$)⁺。

実施例2 (106) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.26 ; Mass データ : 460 ($M + H$)⁺。

15 実施例2 (107) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.29 ; Mass データ : 464 ($M + H$)⁺。

実施例2 (108) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} イソニコチンアミド

20 HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ; Mass データ : 447 ($M + H$)⁺。

実施例2 (109) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} -2- (4-メチルフェニル) アセトアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 474 ($M + H$)⁺。

25 実施例2 (110) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.24；Mass データ： $476 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (111) N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.38；Mass データ： $399 (M + H)^+$ 。

5 実施例 2 (112) 4-メチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.47；Mass データ： $413 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (113) 2, 4-ジメチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.5；Mass データ： $427 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (114) 3-メチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.48；Mass データ： $413 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (115) 4-フルオロ-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

15 HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $417 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (116) 4-メトキシ-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.41；Mass データ： $429 (M + H)^+$ 。

20 実施例 2 (117) N- {4- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ： $429 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (118) 4-メトキシ-N- {4- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.35；Mass データ： $445 (M + H)^+$ 。

実施例 2 (119) 4-メトキシ-N- (4- {1- [4- (メチルスル

ホニル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ; Mass データ : 493 (M + H)⁺。

実施例2 (120) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンズアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ; Mass データ : 428 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (121) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.17 ; Mass データ : 442 (M + H)⁺, 164。

実施例2 (122) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2, 4-ジメチルベンズアミド

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.21 ; Mass データ : 456 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (123) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.20 ; Mass データ : 456 (M + H)⁺, 134。

15 実施例2 (124) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.17 ; Mass データ : 442 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (125) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2-メチルベンズアミド

20 HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ; Mass データ : 442 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (126) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.12 ; Mass データ : 446 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (127) 4-(アセチルアミノ)-N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンズアミド

25 HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ; Mass データ : 485 (M + H)⁺, 134。

実施例2(128) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ビペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.10 ; Mass データ : 458 (M + H)⁺, 134。

実施例2(129) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ

5 ペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.40 ; Mass データ : 445 (M + H)⁺。

実施例2(130) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ

ペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.48 ; Mass データ : 459 (M + H)⁺。

10 実施例2(131) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ
ペリジン-4-イル]ベンジル}-2,4-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.51 ; Mass データ : 473 (M + H)⁺。

実施例2(132) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ
ペリジン-4-イル]ベンジル}-2,5-ジメチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間(分) : 3.51 ; Mass データ : 473 (M + H)⁺。

実施例2(133) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ
ペリジン-4-イル]ベンジル}-3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.47 ; Mass データ : 459 (M + H)⁺。

実施例2(134) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ

20 ペリジン-4-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.42 ; Mass データ : 459 (M + H)⁺。

実施例2(135) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ

ペリジン-4-イル]ベンジル}-4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.44 ; Mass データ : 463 (M + H)⁺, 151。

25 実施例2(136) N-{4-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)ビ
ペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.41；Mass データ： $475 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（137） N- {4- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.35；Mass データ： $424 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

5 実施例2（138） N- {4- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ： $440 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（139） N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチニアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.05；Mass データ： $420 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（140） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.26；Mass データ： $445 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（141） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ： $459 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（142） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.39；Mass データ： $473 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

20 実施例2（143） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.39；Mass データ： $473 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（144） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ： $459 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

実施例2（145） N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ; Mass データ : 459 (M + H)⁺。

実施例2 (146) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ; Mass データ : 463 (M + H)⁺。

実施例2 (147) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.29 ; Mass データ : 475 (M + H)⁺。

実施例2 (148) N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2,

10 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 413 (M + H)⁺。

実施例2 (149) N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2,

3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; Mass データ : 427 (M + H)⁺。

実施例2 (150) 4-フルオロ-N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.41 ; Mass データ : 431 (M + H)⁺。

20 実施例2 (151) 4-メトキシ-N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ; Mass データ : 443 (M + H)⁺。

実施例2 (152) N- (3- {1- [4- (メチルスルホニル) ベンジ

25 ル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.20；Mass データ： $461 (M + H)^+$ 。

実施例2（153） 3-メチル-N-（3-{1-[4-（メチルスルホニル）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）ベンズアミド

5 HPLC 保持時間（分）：3.30；Mass データ： $475 (M + H)^+$ 。

実施例2（154） 2-メチル-N-（3-{1-[4-（メチルスルホニル）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.25；Mass データ： $475 (M + H)^+$ 。

10 実施例2（155） 4-フルオロ-N-（3-{1-[4-（メチルスルホニル）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.25；Mass データ： $479 (M + H)^+$ 。

実施例2（156） N-（3-{1-[4-（ジメチルアミノ）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.11；Mass データ： $426 (M + H)^+, 134$ 。

実施例2（157） N-（3-{1-[4-（ジメチルアミノ）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）-4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.20；Mass データ： $440 (M + H)^+, 134$ 。

実施例2（158） N-（3-{1-[4-（ジメチルアミノ）ベンジル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ベンジル）-3-メチルベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.20；Mass データ： $440 (M + H)^+, 134$ 。

実施例2（159） N-（3-{1-[4-（ジメチルアミノ）ベンジル]

– 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル} ベンジル) – 2–メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.15 ; Mass データ : 440 ($M + H$)⁺, 134。

実施例 2 (160) N–(3–{1–[4–(ジメチルアミノ) ベンジル]

5 – 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル} ベンジル) – 4–フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ; Mass データ : 444 ($M + H$)⁺, 134。

実施例 2 (161) N–(3–{1–[4–(ジメチルアミノ) ベンジル]

– 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル} ベンジル) イソニコ

10 チンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 2.81 ; Mass データ : 427 ($M + H$)⁺, 134。

実施例 2 (162) N–(3–{1–[4–(ジメチルアミノ) ベンジル]

– 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル} ベンジル) – 4–メトキシベンズアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ; Mass データ : 456 ($M + H$)⁺, 134。

実施例 2 (163) N–{3–[1–(2, 4–ジメトキシベンジル) –

1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 443 ($M + H$)⁺, 151。

20 実施例 2 (164) N–{3–[1–(2, 4–ジメトキシベンジル) – 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル] ベンジル} – 4–メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.50 ; Mass データ : 457 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (165) N–{3–[1–(2, 4–ジメトキシベンジル) –

25 1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–4–イル] ベンジル} – 2, 5–ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.53；Mass データ： $471(M + H)^+$ 。

実施例2（166） N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

5 HPLC 保持時間（分）：3.50；Mass データ： $457(M + H)^+$, 151。

実施例2（167） N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $457(M + H)^+$ 。

10 実施例2（168） N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.46；Mass データ： $461(M + H)^+$ 。

15 実施例2（169） N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.43；Mass データ： $473(M + H)^+$, 151。

実施例2（170） N- {3- [1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.46；Mass データ： $465(M + H)^+$ 。

実施例2（171） N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.28；Mass データ： $443(M + H)^+$ 。

実施例2（172） N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -

1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 457 (M + H)⁺。

実施例2 (173) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.41 ; Mass データ : 471 (M + H)⁺。

実施例2 (174) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 471 (M + H)⁺。

実施例2 (175) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ; Mass データ : 457 (M + H)⁺。

実施例2 (176) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 457 (M + H)⁺。

実施例2 (177) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ; Mass データ : 461 (M + H)⁺。

実施例2 (178) 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.12；Mass データ： $500 (M + H)^+$ 。

実施例2（179） N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチニアミド

5 HPLC 保持時間（分）：2.94；Mass データ： $444 (M + H)^+$, 151。

実施例2（180） N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2- (4-メチルフェニル) アセトアミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ： $471 (M + H)^+$ 。

10 実施例2（181） N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.31；Mass データ： $473 (M + H)^+$ 。

実施例2（182） N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.41；Mass データ： $462 (M + H)^+$ 。

実施例2（183） N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.19；Mass データ： $475 (M + H)^+$, 134。

20 実施例2（184） N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.46；Mass データ： $492 (M + H)^+$ 。

実施例2（185） N- [3- (4- { (2E) - 3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピー-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.18；Mass データ： $501 (M + H)^+$, 160。

実施例2 (186) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.35 ; Mass データ : 492 (M + H)⁺。

実施例2 (187) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピ

5 ペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.52 ; Mass データ : 491 (M + H)⁺。

実施例2 (188) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.39 ; Mass データ : 491 (M + H)⁺。

10 実施例2 (189) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ; Mass データ : 472 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (190) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -

15 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ; Mass データ : 489 (M + H)⁺。

実施例2 (191) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -

20 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 489 (M + H)⁺。

実施例2 (192) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン

-1-イル] ベンジル} -2- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 931 (2M + H)⁺, 466 (M + H)⁺。

25 実施例2 (193) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン -1-イル] ベンジル} -2, 6-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.33；Mass データ：959 (2M + H)⁺, 480 (M + H)⁺。

実施例2 (194) 2-クロロ-N-[3-[4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.40；Mass データ：907 (2M + H)⁺, 454 (M + H)⁺。

5 実施例2 (195) N-[3-[4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]キノリン-4-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.11；Mass データ：941 (2M + H)⁺, 471 (M + H)⁺, 236。

実施例2 (196) N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]-2-フルオロベンズアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ：927 (2M + H)⁺, 464 (M + H)⁺。

実施例2 (197) N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]-3-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ：951 (2M + H)⁺, 476 (M + H)⁺。

実施例2 (198) N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビ

15 ペラジン-1-イル]ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.47；Mass データ：514 (M + H)⁺。

実施例2 (199) N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミ

20 ド

HPLC 保持時間（分）：3.33；Mass データ：514 (M + H)⁺。

実施例2 (200) 3-(アセチルアミノ)-N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.12；Mass データ：503 (M + H)⁺。

25 実施例2 (201) N-[3-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ビペラジン-1-イル]ベンジル]-2-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ： $983 (2M + H)^+$, $492 (M + H)^+$ 。

実施例2（202） $N - \{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} - 4\text{-エチルベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $947 (2M + H)^+$, $474 (M + H)^+$ 。

5 実施例2（203） $N - \{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} - 2, 6\text{-ジメトキシベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.22；Mass データ： $506 (M + H)^+$ 。

実施例2（204） $2\text{-クロロ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} \text{ベンズアミド}$

10 HPLC 保持時間（分）：3.27；Mass データ： $959 (2M + H)^+$, $480 (M + H)^+$ 。

実施例2（205） $3\text{-クロロ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} \text{ベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.38；Mass データ： $959 (2M + H)^+$, $480 (M + H)^+$ 。

15 実施例2（206） $4\text{-クロロ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} - 3\text{-メチルベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.49；Mass データ： $987 (2M + H)^+$, $494 (M + H)^+$ 。

実施例2（207） $3\text{-クロロ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} - 4\text{-メチルベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.45；Mass データ： $987 (2M + H)^+$, $494 (M + H)^+$ 。

20 実施例2（208） $4\text{-シアノ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} \text{ベンズアミド}$

HPLC 保持時間（分）：3.27；Mass データ： $941 (2M + H)^+$, $471 (M + H)^+$ 。

実施例2（209） $N - \{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシベンジル}) \text{ビペラジン-1-イル}] \text{ベンジル}\} - 3, 4\text{-ジメチルベンズアミド}$

25 HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ： $947 (2M + H)^+$, $474 (M + H)^+$ 。

実施例2（210） $6\text{-クロロ-N-}\{3 - [4 - (3, 4\text{-ジメトキシ$

ベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ニコチンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.23 ; Mass データ : 961 ($2M + H$)⁺, 481 ($M + H$)⁺。

実施例2 (211) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} キノリン-4-カルボキサミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ; Mass データ : 993 ($2M + H$)⁺, 497 ($M + H$)⁺, 347, 151。

実施例2 (212) 4-t-ブチル-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ; Mass データ : 502 ($M + H$)⁺。

10 実施例2 (213) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-フランアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; Mass データ : 871 ($2M + H$)⁺, 436 ($M + H$)⁺。

実施例2 (214) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メトキシ-4-メチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 979 ($2M + H$)⁺, 490 ($M + H$)⁺。

実施例2 (215) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4- (ジメチルアミノ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; Mass データ : 977 ($2M + H$)⁺, 489 ($M + H$)⁺。

実施例2 (216) 2-クロロ-N- {4- [1- (4-クロロベンジル)

20 ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 905 ($2M + H$)⁺, 453 ($M + H$)⁺。

実施例2 (217) 2-クロロ-N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 907 ($2M + H$)⁺, 454 ($M + H$)⁺。

25 実施例2 (218) N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} キノリン-4-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.16；Mass データ：939 (2M + H)⁺, 470 (M + H)⁺, 235.5。

実施例2 (219) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

5 HPLC 保持時間（分）：3.49；Mass データ：513 (M + H)⁺。

実施例2 (220) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.38；Mass データ：513 (M + H)⁺。

10 実施例2 (221) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 2- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.33；Mass データ：981 (2M + H)⁺, 491 (M + H)⁺。

実施例2 (222) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-エチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間（分）：3.45；Mass データ：945 (2M + H)⁺, 473 (M + H)⁺。

実施例2 (223) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ：505 (M + H)⁺, 355, 151。

実施例2 (224) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

20 ペリジン-4-イル] ベンジル} - 6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.27；Mass データ：919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 310, 151。

実施例2 (225) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.31；Mass データ：957 (2M + H)⁺, 479 (M + H)⁺。

実施例2 (226) 3-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 957 ($2M + H$)⁺, 479 ($M + H$)⁺。

実施例2 (227) 4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ; Mass データ : 985 ($2M + H$)⁺, 493 ($M + H$)⁺。

実施例2 (228) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ; Mass データ : 945 ($2M + H$)⁺, 473 ($M + H$)⁺。

実施例2 (229) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 3-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ; Mass データ : 945 ($2M + H$)⁺, 473 ($M + H$)⁺。

実施例2 (230) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 3-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 505 ($M + H$)⁺。

実施例2 (231) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ; Mass データ : 505 ($M + H$)⁺。

実施例2 (232) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} キノリン-3-カルボキサミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.12 ; Mass データ : 991 ($2M + H$)⁺, 496 ($M + H$)⁺, 346, 151。

実施例2 (233) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチニアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ; Mass データ : 959 ($2M + H$)⁺, 480 ($M + H$)⁺。

実施例2 (234) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシ

ベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 6-メチルイソニコチニアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 987 ($2M + H$)⁺, 494 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (235) 4-t-ブチル-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキ

5 シベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ; Mass データ : 501 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (236) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} - 2-フランアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ; Mass データ : 869 ($2M + H$)⁺, 434 ($M + H$)⁺。

10 実施例 2 (237) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メトキシ-4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; Mass データ : 977 ($2M + H$)⁺, 489 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (238) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メトキシ-2-メチルベンズアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ; Mass データ : 977 ($2M + H$)⁺, 489 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (239) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

ペリジン-4-イル] ベンジル} - 4- (ジメチルアミノ) ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; Mass データ : 975 ($2M + H$)⁺, 488 ($M + H$)⁺。

実施例 2 (240) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピ

20 ペリジン-4-イル] ベンジル} - 3-フルオロー-4-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; Mass データ : 953 ($2M + H$)⁺, 477 ($M + H$)⁺。

実施例 3 5-クロロ-2- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル)

ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 1H-イソインドール-1, 3 (2H)

-ジオン 塩酸塩

25 参考例 3 で製造した化合物 (318mg) のトルエン (20ml) 溶液に 5-

クロロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオン (186mg) を加えた。反応混合

物を 120°Cで 6 日間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝9 : 1）によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（12mg）を得た。

5 TLC : R_f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H)。

10 実施例 4 (1) ~ 4 (41)

{3-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}アミンの代わりに相当するアミン誘導体と 4-(メチルチオ) 安息香酸の代わりに相当するカルボン酸を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

15 実施例 4 (1) N-[3-[1-(4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル]-2-ナフトアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.64 ; Mass データ : 470 (M + H)⁺。

実施例 4 (2) N-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル) ベンジル]-2-メチルベンズアミド

20 保持時間 (分) : 3.29 ; Mass データ : 400 (M + H)⁺。

実施例 4 (3) N-[3-[4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル]-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; Mass データ : 418 (M + H)⁺。

実施例 4 (4) N-[3-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒド

25 ロピリジン-4-イル) ベンジル]-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.35 ; Mass データ : 397 (M + H)⁺。

実施例4(5) N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}-2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.49 ; Mass データ : 431 (M + H)⁺。

実施例4(6) N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}-2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.47 ; Mass データ : 431 (M + H)⁺。

実施例4(7) N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}-3-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.46 ; Mass データ : 417 (M + H)⁺。

実施例4(8) N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.39 ; Mass データ : 417 (M + H)⁺。

実施例4(9) N-{2-[1-(4-クロロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.43 ; Mass データ : 419 (M + H)⁺。

実施例4(10) N-{2-[1-(4-クロロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}-2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.47 ; Mass データ : 433 (M + H)⁺。

実施例4(11) 2-クロロ-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.36 ; Mass データ : 437 (M + H)⁺。

実施例4(12) 2, 3-ジクロロ-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC 保持時間(分) : 3.45 ; Mass データ : 471 (M + H)⁺。

実施例4(13) 2, 5-ジクロロ-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ビペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.47；Mass データ：475, 473, 471 ($M + H$)⁺。

実施例4（14） 2-クロロ-6-ブルオロ-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ：457, 455 ($M + H$)⁺。

5 実施例4（15） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-2,6-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ：463 ($M + H$)⁺。

実施例4（16） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.51；Mass データ：479 ($M + H$)⁺。

実施例4（17） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ：471 ($M + H$)⁺。

実施例4（18） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-2,3-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ：431 ($M + H$)⁺。

実施例4（19） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.36；Mass データ：423 ($M + H$)⁺。

20 実施例4（20） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.29；Mass データ：442 ($M + H$)⁺。

実施例4（21） 5-クロロ-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-2-メトキシベンズアミド

25 HPLC 保持時間（分）：3.51；Mass データ：469, 467 ($M + H$)⁺。

実施例4（22） N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン

－4－イル] ベンジル}－2－(メチルスルファニル)ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ; Mass データ : 449 ($M + H$)⁺。

実施例4 (23) 5-フルオロ-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}－2-メチルベンズアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 435 ($M + H$)⁺。

実施例4 (24) 3-クロロ-2-フルオロ-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ; Mass データ : 457, 455 ($M + H$)⁺。

実施例4 (25) 2-エチル-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル)

10 ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; Mass データ : 431 ($M + H$)⁺。

実施例4 (26) 3-クロロ-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}－2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ; Mass データ : 453, 451 ($M + H$)⁺。

15 実施例4 (27) 3-フルオロ-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}－2-メチルベンズアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; Mass データ : 435 ($M + H$)⁺。

実施例4 (28) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}－2, 4, 5-トリメチルベンズアミド

20 HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ; Mass データ : 445 ($M + H$)⁺。

実施例4 (29) N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル}－2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-カルボキサミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; Mass データ : 461 ($M + H$)⁺。

25 実施例4 (30) 5-クロロ-2-フルオロ-N- {2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.45；Mass データ： $457, 455 (M + H)^+$ 。

実施例4（31） 2-フルオロ-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-6-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.33；Mass データ： $451 (M + H)^+$ 。

5 実施例4（32） 5-フルオロ-N-[2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-2-メトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $451 (M + H)^+$ 。

実施例4（33） 2, 3-ジクロロ-N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]ベンズアミド

10 HPLC 保持時間（分）：3.44；Mass データ： $476, 474, 472 (M + H)^+$ 。

実施例4（34） N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]-2, 6-ジメトキシベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.27；Mass データ： $464 (M + H)^+$ 。

実施例4（35） N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.40；Mass データ： $472 (M + H)^+$ 。

実施例4（36） N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]-2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC 保持時間（分）：3.42；Mass データ： $432 (M + H)^+$ 。

20 実施例4（37） N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.31；Mass データ： $407 (M + H)^+$ 。

実施例4（38） N-[2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル]-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

HPLC 保持時間（分）：3.34；Mass データ： $424 (M + H)^+$ 。

実施例4(39) N-{2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル}-2-(メチルスルファニル)ベンズアミド

HPLC保持時間(分) : 3.34 ; Massデータ : 450 (M+H)⁺。

実施例4(40) 2-エチル-N-{2-[4-(4-フルオロベンジル)

5 ピペラジン-1-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間(分) : 3.42 ; Massデータ : 432 (M+H)⁺。

実施例4(41) 2-フルオロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンジ

ル)ピペラジン-1-イル]ベンジル}-6-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間(分) : 3.31 ; Massデータ : 452 (M+H)⁺。

10 実施例4(42) N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-N-フェニルアセトアミド

HPLC保持時間(分) : 3.38 ; Massデータ : 417 (M+H)⁺。

実施例4(43) N'-エチル-N-{2-[1-(4-フルオロベンジ

ル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-N-フェニルウレア

15 HPLC保持時間(分) : 3.42 ; Massデータ : 446 (M+H)⁺。

実施例4(44) メチル 2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル(フェニル)カルバメート

HPLC保持時間(分) : 3.43 ; Massデータ : 433 (M+H)⁺。

実施例4(45) N-ベンジル-N-{2-[1-(4-フルオロベンジ

20 ル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アセトアミド

HPLC保持時間(分) : 3.38 ; Massデータ : 431 (M+H)⁺。

実施例4(46) N-ベンジル-N'-エチル-N-{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ウレア

HPLC保持時間(分) : 3.44 ; Massデータ : 460 (M+H)⁺。

25 実施例4(47) メチル ベンジル {2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}カルバメート

HPLC 保持時間（分）：3.55；Mass データ：447 (M + H)⁺。

〔生物化学的実施例〕

一般式（I）で示される本発明化合物が、CCR5拮抗薬としての活性を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

5 全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

（1）ヒトCCR5遺伝子の単離

10 ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーである hCCR5XbaI-F1：5' - AGCTAGT
CTAGATCCGTTCCCCCTACAAGAAACTCTCC-3'
(配列番号1) および hCCR5XbaI-R1：5' - AGCTAGTCTAGAGT
GCACAACTCTGACTGGGTACACCA-3' (配列番号2) は、
15 GenBank U54994 の配列に基づき設計した。

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、ExTaq (Takara) を用いて、PCR反応 (9
5°Cで2分→[95°Cで30秒、60°Cで45秒、72度で1分] × 35回)
を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、
QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切
20 断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2
(Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5 α に形質転換した。このプラスミド
pEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

（2）CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50
25 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイシン (5 mg/ml)

を添加し、培養した。

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-) 細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/ml のプラスト 5 サイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) RANTESとCCR5の結合 (RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5/CHO細胞) を、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) に懸濁し、96穴プレートに 3.0 \times 10⁶細胞/穴となるように播種した。37°Cで1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5 mM) およびHEPES (20 mM; pH 7.4) 含有) を 80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37°Cで1時間インキュベートした。1 \times Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を 100 μ l/穴添加した。この Fura-2AM を取り込んだ CCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1 \times Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度 10 nM 添加した。ヒトRANTESによって誘導される細胞内 Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用 Ca²⁺検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = (E_c - E_a) / E_c \times 100$$

E_c : RANTESによるCa²⁺一過性上昇の測定値

E_a : 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa²⁺一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は、30 μ Mで80%以上の阻害を示した。例え

ば、実施例 1 の化合物は、I C₅₀ 値が 4.16 μM であった。

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR 1 拮抗薬としての活性を有することは、THP-1 細胞を用いた Ca アッセイ方法 (European Journal of Pharmacology 389, 41-49 (2000) 参照) を用いて効果を証明した。

5 その結果、本発明化合物は、30 μM で 80 % 以上の阻害を示した。

製剤例 1

4-クロロ-N-{4-[1-(3,4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド 塩酸塩 (5.0 kg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤、0.2 kg)、ステアリン酸マグネシウム 10 (潤滑剤、0.1 kg) および微結晶セルロース (4.7 kg) を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 10 万錠を得た。

製剤例 2

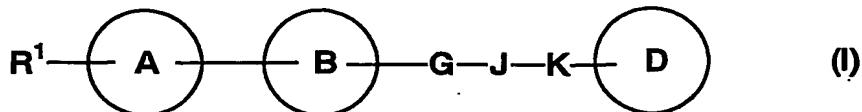
4-クロロ-N-{4-[1-(3,4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド 塩酸塩 (2.0 kg)、マンニトール (20 kg) および蒸留水 (500 L) を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 10 万本を得た。

産業上の利用可能性

20 本発明の一般式 (I) で示される化合物もしくはそれらの塩またはそれらのプロドラッグは、ケモカインレセプター (特に、CCR 1 および/または CCR 5) を拮抗するので、各種疾患の予防および/または治療し、医薬品として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、
環AはR¹以外の置換基をさらに有していてもよい少なくとも1個の窒素原
子を有する環状基を表わし、
環Bは置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、
Gは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、
10 Jは置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサーを表わ
し、
Kは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、
環DはJの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有してい
てもよい環状基を表わす。]
15 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそ
れらのプロドラッグ。

2. J中の水素結合受容基が、カルボニル基、チオカルボニル基、イミノ
基、スルホニル基またはスルフィニル基である請求の範囲1記載の化合物、
20 その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

3. Jが、-CO-、-CONR²-、-NR²CO-、-OCO-、-C
OO-、-CS-、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、-CS
-O-、-SO₂-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-O-SO₂-、-

$\text{SO}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、または $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$

[基中、 R^2 は、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わし、 R^3 は水素原子、シアノ基、保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。]

である請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

10 4. J が、 $-\text{N}(\text{COR}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{CONHR}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{COOR}^6)-$ 、または $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^7)-$

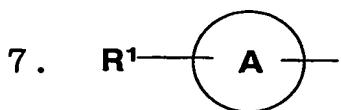
[基中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表わす。]

である請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

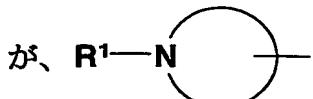
5. 環Dの環状基が、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の单環、二環、または三環式芳香族炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の单環、二環、または三環式芳香族複素環である請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

25 6. 環Dの環状基が、C 3～15の单環、二環または三環式芳香族炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の单環、二環、または三環式芳香族複素環である請求

の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。



5 [式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。]

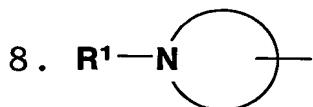


[式中、N は、置換基を有していてもよい少なくとも 1 個の窒素原

子を有する環状基を表わし、 R^1 は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。]

である請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒

10 和物、またはそれらのプロドラッグ。



[式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。]

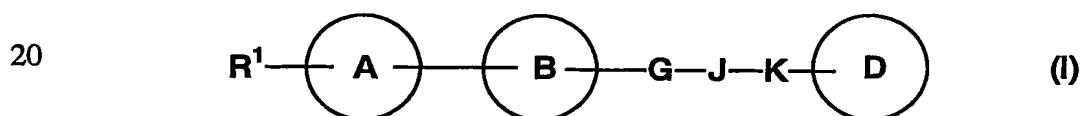
が、さらに置換基を有していてもよいピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、

15 1, 4-ジアゼパン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、または8-

アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環である請求の範囲 7 記載の化合物、

その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

9. 一般式 (I)



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、

環AはR¹以外の置換基をさらに有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を有する環状基を表わし、

環Bは置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、

Gは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

5 Jは置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサーを表わし、

Kは結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

環DはJの置換基と一緒にになって環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。]

10 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

10. ケモカインレセプター拮抗剤である請求の範囲9記載の組成物。

15 11. ケモカインレセプターがCCR1である請求の範囲10記載の組成物。

12. ケモカインレセプターがCCR5である請求の範囲10記載の組成物。

20

13. ヒト免疫不全ウィルス感染症、後天性免疫不全症候群および／または移植臓器拒絶反応の予防および／または治療剤である請求の範囲10記載の組成物。

25 14. 多発性硬化症および／または関節炎の予防および／または治療剤である請求の範囲10記載の組成物。

15. 請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるケモカインレセプターに起因する疾患の予防および／または治療方法。

16. ケモカインレセプターに起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

10

17. 請求の範囲 1 記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、フェュージョン阻害薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、ケモカイン阻害薬、ステロイド薬、インターフェロン、免疫抑制薬、アルドース還元酵素阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、副腎皮質刺激ホルモン、メタロプロテイナーゼ阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNF α 阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、IL-1阻害薬およびNF- κ B阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬。

配 列 表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> The heterocyclic compound containing nitrogen atom and use thereof

<130> ONF-4995PCT

<150> JP 2003-114172

<151> 2003-04-18

<150> JP 2003-346384

<151> 2003-10-03

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forword primer

hCCR5Xbal

<400> 1

agctagtctta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gagtgaccaa ctctgactgg gtcacca

37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D211/26, 211/52, 211/28, 211/70, 307/68, 295/12, 215/50, 213/60, 207/20, 409/06, 401/10, 405/10, 405/06, 409/10, 333/28, A61K31/451, 31/454, 31/44, 31/381, 31/341, 31/495, 31/496,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D211/26, 211/52, 211/28, 211/70, 307/68, 295/12, 215/50, 213/60, 207/20, 409/06, 401/10, 405/10, 405/06, 409/10, 333/28, A61K31/451, 31/454, 31/44, 31/381, 31/341, 31/495, 31/496,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 04/52845 A1 (BAYER HEALTHCARE AG.), 24 June, 2004 (24.06.04), Full text (Family: none)	1-9
P, X	WO 04/14864 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text (Family: none)	1-9
P, X	WO 03/91256 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November, 2003 (06.11.03), Full text (Family: none)	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 July, 2004 (20.07.04)

Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/53912 A1 (BRISTOL-MYER SQUIBB CO.), 03 July, 2003 (03.07.03), Full text (Family: none)	1-9
P,X	WO 03/33483 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 24 April, 2003 (24.04.03), Full text & EP 1436272 A1	1-9
P,X	WO 03/32980 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 24 April, 2003 (24.04.03), Full text & EP 1435942 A1	1-9
A	WO 02/05819 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 24 January, 2002 (24.01.02), Claims & EP 1313477 A1	1-14,16,17
A	JP 2002-535256 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 22 October, 2002 (22.10.02), Claims & WO 00/42852 A1 & EP 1146790 A1	1-14,16,17
X	JP 10-306078 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 17 November, 1998 (17.11.98), Full text (Family: none)	1-12,16
A	WO 98/25617 A1 (MERCK & CO., INC.), 18 June, 1998 (18.06.98), Claims & AU 9855224 A1	1-14,16,17
X	JP 7-258217 A (Adir et Co.), 09 October, 1995 (09.10.95), Full text & EP 669322 A1 & CA 2143249 A & SU 5565457 A & CN 1120537 A	1-9
X	JP 3-275657 A (Kaneka Corp.), 06 December, 1991 (06.12.91), Full text & EP 407200 A1 & CA 2020437 A & US 5294643 A	1-12,16
X	WO 01/77101 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 October, 2001 (18.10.01), Claims & EP 1274701 A1 & JP 15-530393 A & CA 2403012 A & US 2002/77337 A1	1-14,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/81449 A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNG G.M.B.H.), 17 October, 2002 (17.10.02), Claims & CA 2439241 A	1-14,16,17
X	WO 00/66558 A1 (SCHERING CORP.), 09 November, 2000 (09.11.00), Claims & EP 1175401 A1 & JP 14-543185 A & US 2003/69252 A1	1-14,16,17
X	WO 00/66141 A1 (SCHERING CORP.), 09 November, 2000 (09.11.00), Claims & EP 1175224 A1 & JP 14-543144 A	1-14,16,17
X	WO 00/66559 A1 (SCHERING CORP.), 09 November, 2000 (09.11.00), Claims & EP 1175402 A1 & JP 14-543186 A	1-14,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. type of material
 - a sequence listing
 - table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - in written format
 - in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - contained in the international application as filed
 - filed together with the international application in computer readable form
 - furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim No.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention relates to methods for treatment of a human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005504

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/40, 31/4709, 31/4525, 31/453, 31/45, 31/4535, 31/454,
31/4545, 31/455, A61P43/00, 29/00, 37/06, 37/08, 31/04, 31/18,
11/06, 13/12, 11/02, 1/16, 19/02, 27/02, 1/04, 17/00, 25/00,
9/10, 11/00, 3/10, 35/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/40, 31/4709, 31/4525, 31/453, 31/45, 31/4535, 31/454,
31/4545, 31/455

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

<Subject of search>

Although the general formula (I) shown in the claims of this application
comprehends a vast plurality of compounds, only some thereof are disclosed
in the description within the meaning of PCT Article 5.

Consequently, claims 1-14, 16 and 17 of this application lack
satisfactory support within the meaning of PCT Article 6.

Therefore, the subject of the international search on this application
has been limited to rational scope based on particular compounds found
as being disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D211/26, 211/52, 211/28, 211/70, 307/68, 295/12, 215/50, 213/60, 207/20, 409/06, 401/10, 405/10, 405/06, 409/10, 333/28, A61K31/45, 31/454, 31/44, 31/381, 31/341, 31/495, 31/496, 31/40, 31/4709, 31/4525, 31/453, 31/45, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/455, A61P43/00, 29/00, 37/06, 37/08, 31/04, 31/18, 11/06, 13/12, 11/02, 1/16, 19/02, 27/02, 1/04, 17/00, 25/00, 9/10, 11/00, 3/10, 35/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D211/26, 211/52, 211/28, 211/70, 307/68, 295/12, 215/50, 213/60, 207/20, 409/06, 401/10, 405/10, 405/06, 409/10, 333/28, A61K31/45, 31/454, 31/44, 31/381, 31/341, 31/495, 31/496, 31/40, 31/4709, 31/4525, 31/453, 31/45, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/455

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E X	WO 04/52845 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 2004. 06. 24, 全文 (ファミリーなし)	1-9
P X	WO 04/14864 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED) 2004. 02. 19, 全文 (ファミリーなし)	1-9
P X	WO 03/91256 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003. 11. 06, 全文 (ファミリーなし)	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

關 政立

4 C 8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
P X	WO 03/53912 A1(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003. 07. 03, 全文 (ファミリーなし)	1-9
P X	WO 03/33483 A1(GLAXO GROUP LIMITED) 2003. 04. 24, 全文 & EP 1436272 A1	1-9
P X	WO 03/32980 A1(GLAXO GROUP LIMITED) 2003. 04. 24, 全文 & EP 1435942 A1	1-9
A	WO 02/05819 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2002. 01. 24, 特許請求の範囲 & EP 1313477 A1	1-14, 16, 17
A	JP 2002-535256 A(スミスクライン・ビーチャム・コーポレイション) 2002. 10. 22, 特許請求の範囲 & WO 00/42852 A1 & EP 1146790 A1	1-14, 16, 17
X	JP 10-306078 A(三菱化学株式会社) 1998. 11. 17, 全文 (ファミリーなし)	1-12, 16
A	WO 98/25617 A1(MERCK & CO., INC.) 1998. 06. 18, 特許請求の範囲 & AU 9855224 A1	1-14, 16, 17
X	JP 7-258217 A(アディール エ コンパニー) 1995. 10. 09, 全文 & EP 669322 A1 & CA 2143249 A & US 5565457 A & CN 1120537 A	1-9
X	JP 3-275657 A(鐘淵化学工業株式会社) 1991. 12. 06, 全文 & EP 407200 A1 & CA 2020437 A & US 5294643 A	1-12, 16
X	WO 01/77101 A1(ASTRAZENECA AB) 2001. 10. 18, 特許請求の範囲 & EP 1274701 A1 & JP 15-530393 A & CA 2403012 A & US2002/773 37 A1	1-14, 16, 17
X	WO 02/81449 A1(NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M. B. H.) 2002. 10. 17, 特許請求の範囲 & CA 2439241 A	1-14, 16, 17
X	WO 00/66558 A1(SCHERING CORPORATION) 2000. 11. 09, 特許請求の範囲 & EP 1175401 A1 & JP 14-543185 A & US 2003/69252 A1	1-14, 16, 17
X	WO 00/66141 A1(SCHERING CORPORATION) 2000. 11. 09, 特許請求の範囲 & EP 1175224 A1 & JP 14-543144 A	1-14, 16, 17
X	WO 00/66559 A1(SCHERING CORPORATION) 2000. 11. 09, 特許請求の範囲 & EP 1175402 A1 & JP 14-543186 A	1-14, 16, 17

<調査の対象について>

本願請求の範囲に記載の一般式(I)は広範囲の化合物を包含するものであるところ、明細書にPCT第5条の意味における開示がなされているのは、そのうちのごくわずかな化合物のみである。

したがって、本願請求の範囲1-14, 16, 17は、PCT第6条の意味における十分な裏付を欠く。

よって、本出願についての国際調査は、明細書に開示されているものと認められる具体的化合物に基づき、合理的な範囲において行った。

第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第1ページの1. bの続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ 配列表

配列表に関連するテーブル

b. フォーマット 書面

コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 出願時の国際出願に含まれる

この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2. さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 準足意見：

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。